THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'Etat)

PAR

STOLL Claude

né à Metz le 22 décembre 1937

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

La thrombopénie hypoplastique congenitale idiopathique à propos de deux cas familiaux

---

Président: M. R. SACREZ Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547012_0018

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'Etat)

PAR

STOLL Claude

né à Metz le 22 décembre 1937
Interne des Hôpitaux de Strasbourg

La thrombopénie hypoplastique congenitale idiopathique à propos de deux cas familiaux

---

Président: M. R. SACREZ Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et Pathologie Tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean Georges	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie

MM.

KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Ivan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

AGREGES

MM.

CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.
MEHL Jacques	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM.	MM.
BEYER Paul	KUHLMANN Daniel
FORSTER Emile	KUNTZMANN Jean
HOLLENDER Louis	MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	MM.
ARON Max	ROHMER Paul
BURGER Paul	SCHMID Frédéric
BENOIT Jacques	THIODET Jean
ROEDERER Jean	VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. SACREZ

Directeur de la Clinique de Pédiatrie
et Puériculture

Nous lui devons notre orientation et notre formation de pédiatre. Il nous a toujours encouragé, conseillé et jugé avec une paternelle bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver dans ce modeste travail l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre fidèle dévouement.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Agrégé J.G. JUIF

Il a inspiré ce travail et nous a guidé dans son élaboration avec sûreté, patience et compréhension. Son érudition et son souci permanent de perfection nous ont profondément marqué.

Nous lui dédions ce travail en remerciement.

Monsieur le Professeur Agrégé J.M. LEVY

Depuis le début de notre Internat, il a été pour nous un exemple et un guide.

Il nous a toujours accueilli et conseillé avec bienveillance. Qu'il soit assuré de notre respect et de notre attachement.

Madame le Professeur Agrégé S. MAYER

Nous aimerions qu'elle trouve dans ce modeste travail l'empreinte de son enseignement clair, concis et le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GREINER

Nous avons passé dans son service un semestre d'Internat plein d'enrichissement. Nous le remercions de son accueil.

A Monsieur le Professeur Agrégé D. WILLARD

Il a dirigé nos premiers pas de pédiatre et nous a soutenu de ses conseils.

Nous l'assurons de nos remerciements et lui sommes reconnaissant.

A tous ceux qui m'ont aidé à faire ce travail
et plus particulièrement :

A Monsieur le Docteur KORN

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de Strasbourg

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

- - - - - -

PLAN

INTRODUCTION

I OBSERVATIONS

II REVUE DE LA LITTERATURE

III ETUDE SYNTHETIQUE

a) Etiologie

b) Signes cliniques

c) Signes biologiques

d) Evolution, pronostic et traitement

e) Diagnostic

IV DISCUSSION

a) La place de l'affection dans le cadre des diverses thrombopénies génotypiques

b) L'existence de l'aplasie du radius en dehors de la maladie envisagée

c) Le problème des hypoplasies médullaires portant sur les autres lignées sanguines

d) Le problème des troubles digestifs associés

e) Les hypothèses pathogéniques

INTRODUCTION

Dans le domaine des maladies constitutionnelles appartenant à l'hématologie, on cite actuellement :

- les Hémoglobinopathies
- les Enzymopathies globulaires dont la manifestation la mieux connue est le déficit en glucose - 6 - phosphate déshydrogénase
- les Cytopénies hypoplastiques rassemblant :

. l'Anémie hypoplastique infantile de Blackfan et Diamond se traduisant par une anémie d'apparition précoce, sans phénomènes hémorragiques, avec conservation de l'état général. Complètent et précisent le tableau le manque de signes de régénération sanguine ainsi que l'absence ou la diminution de la lignée erythroblastique dans la moelle.

. l'Anémie de Fanconi qui est une anémie perniciosiforme avec panmyélophtisie associée à des malformations multiples. Les anomalies du squelette dont la plus fréquente est l'absence de pouce, la pigmentation cutanée, la microcéphalie, le strabisme, le retard statural et génital sont les signes le plus souvent rencontrés.

. le groupe des Neutropénies constitutionnelles comprenant :

- l'agranulocytose infantile héréditaire individualisée par Kostmann : transmission selon le mode récessif autosomique, début précoce, succession d'infections sévères, surtout cutanées, enfin leucopénie avec neutropénie marquée. Dans la moelle il existe un arrêt de maturation de la série granulocytoire au stade myélocytaire et promyélocytaire. L'évolution est pratiquement toujours mortelle.

- l'agranulocytose néo-natale transitoire décrite par Slobody et Lehndorff,
- l'agranulocytose chronique bénigne du nourrisson (Fanconi) ou neutr pénie congénitale (J. Bernard).

. les Lymphocytophtisies dont la forme commune a été décrite, en 1950, par Glanzman et Rinicker. Les symptômes cardinaux sont une grande susceptibilité aux infections bactériennes et fungiques, une profonde lymphopénie, une extrême pauvreté en lymphocytes des organes lymphoïdes, une agammaglobulinémie, une atrophieldu thymus, dont les tentatives de greffe se sont révélées infructueuses. Le myélogramme objective une hypoplasie médullaire plus ou moins marquée.

. la Thrombopénie hypoplastique qui fera l'objet de notre thèse. Comme il est habituel en Hématologie, diverses dénominations ont été proposées : thrombocytopénie congénitale essentielle, thrombopénie néonatale congénitale, thrombopénie hypoplastique congénitale avec aplasie radiale, purpura thrombopénique congénital avec mégacaryocytopénie, thrombocytopénie hypoplastique congénitale, thrombocytopénie congénitale amégacaryocytaire. Notre préférence s'est portée sur le terme de thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique qui nous paraît traduire le mieux et le plus simplement l'essentiel des anomalies hématologiques. Nous avons eu l'occasion, dans le service du Professeur Sacrez, d'en observer deux cas familiaux. A la suite de notre étude personnelle, une revue de la littérature nous a permis de faire le point actuel de cette intéressante question.

OBSERVATIONS

A 3 ans d'intervalle nous avons eu en traitement deux soeurs, atteintes de thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique avec aplasie bilatérale du radius. L'affection a entraîné la mort dans les deux cas. Aucun autre enfant n'est né au sein de la famille.

OBSERVATION I.

Martine est née à terme, le 16 décembre 1963 avec un poids de 3.100 grammes. L'accouchement s'est déroulé normalement, elle a crié de suite.

La mère, âgée de 27 ans au moment de l'accouchement, n'a jamais présenté auparavant de fausse-couche ou d'avortement. Une tuberculose pulmonaire découverte en 1961 et traitée correctement est considérée comme guérie à l'époque de la gestation, mais par prudence son médecin lui administre alors de l'isoniazide. Par ailleurs cette période n'est marquée d'aucun incident : il n'y a ni contage rubéolique, ni accès fébrile, ni éruption, ni absorption d'un médicament autre que l'isoniazide, ni exposition aux radiations.

Dès la naissance de Martine, l'accoucheur remarque des malformations des membres supérieurs et fait transférer l'enfant dans le service de Pédiatrie et de Puériculture (Professeur Sacrez).

Les bras du nouveau-né sont collés au corps, les avant-bras raccourcis, les mains en varus, fortement fléchies sur les avant-bras, les doigts apparemment normaux. Ces mains botes radiales évoquent d'emblée l'aplasie congénitale du radius et les radiographies confirment ce diagnostic. Le radius, des deux côtés, est absent, le cubitus est quelque peu raccourci et incurvé.

Aucune autre malformation osseuse (du crâne, de la colonne vertébrale, du bassin, des hanches, des membres inférieurs, du thorax) n'est décelée.

La silhouette cardiaque n'est pas modifiée.

L'examen clinique, hormis la présence de mains botes radiales, se révèle sans particularité. Il n'existe pas d'hépatomégalie ou de splénomégalie.

Après l'élimination du méconium dans les délais habituels, le transit digestif s'établit normalement. L'enfant est nourri avec du lait Galliasec demi-écrémé et sucré. La coproculture systématique est négative.

L hémogramme, le 2ème jour de la vie, donne les résultats suivants :

érythrocytes 3.950.000, hémoglobine 81%, leucocytes 26.000 dont polynucléaires neutrophiles 52%, polynucléaires éosinophiles 2%, lymphocytes 16%, monocytes 15%, myélocytes 7%, promyélocytes 8%, plaquettes 16.000, érythroblastes, 7 pour 100 globules blancs.

Les parents, informés du désordre hématologique, refusent la ponction de moelle.

L'enfant est montrée à un orthopédiste qui applique des plâtres correcteurs. Elle quitte ensuite le service, à l'âge de 8 jours.

4 jours plus tard, le 27 décembre 1963, Martine nous est réadressée pour une gastro-entérite ayant débuté le 25.

Une déshydratation légère est notée lors de l'admission. Une éruption pétéchiale siège uniquement sur la muqueuse palatine. Il n'y a ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

Les selles sont fréquentes, diarrhéiques et sanglantes.

La malade est mise à la diète hydrique avec Arobon, puis réalimentée avec un lait médicament (Elédon).

La coproculture est négative.

Le 28 décembre les selles ne sont pas améliorées, mais une hématémèse importante qui oblige à pratiquer plusieurs transfusions apparaît.

Le décès survient le 14ème jour.

Les parents refusent la nécropsie.

OBSERVATION II

Agnès, soeur de Martine, est née le 17-2-1966, soit 2 ans et 2 mois après sa soeur. La grossesse s'est déroulée sans le moindre incident, la mère n'a eu ni épisode fébrile, ni éruption. Elle n'a été exposée à aucun rayonnement et elle n'a pris aucun médicament, en particulier pas d'isoniazide, car elle avait été prévenue des dangers éventuels pour le foetus.

L'enfant est née à terme, après un accouchement normal et a crié aussitôt.

L'obstétricien constate immédiatement la malformation des membres supérieurs et fait transférer l'enfant dans le service de Pédiatrie et Puériculture.

L'aspect des membres supérieurs est identique à celui présenté par sa soeur : mains fortement fléchies sur les avant-bras, eux-mêmes raccourcis, bras collés au corps. L'anomalie bilatérale et symétrique paraît isolée.

Les radiographies du squelette confirment l'absence bilatérale du radius, avec raccourcissement et incurvation du cubitus. Il n'existe aucune autre malformation squelettique.

L'enfant est adressée à un orthopédiste qui installe des attelles provisoires.

Le méconium est évacué dans les délais normaux. L'enfant est mise à une alimentation mixte : lait de mère et lait Galliasec partiellement écrémé et sucré.

Le 8ème jour de la vie les selles deviennent liquides et des vomissements apparaissent. Le lendemain les troubles digestifs s'aggravent. La chute pondérale est de 110 grammes. La température est normale. L'apparition de signes de déshydratation oblige à compléter la diète hydrique par la mise en place d'une perfusion

FIG. 1 : AGNÈS À 5 JOURS

FIG. 2 : RADIOGRAPHIE DES MEMBRES SUPÉRIEURS D'AGNÈS

FIG. 3 : COURBE DE POIDS D'AGNÈS

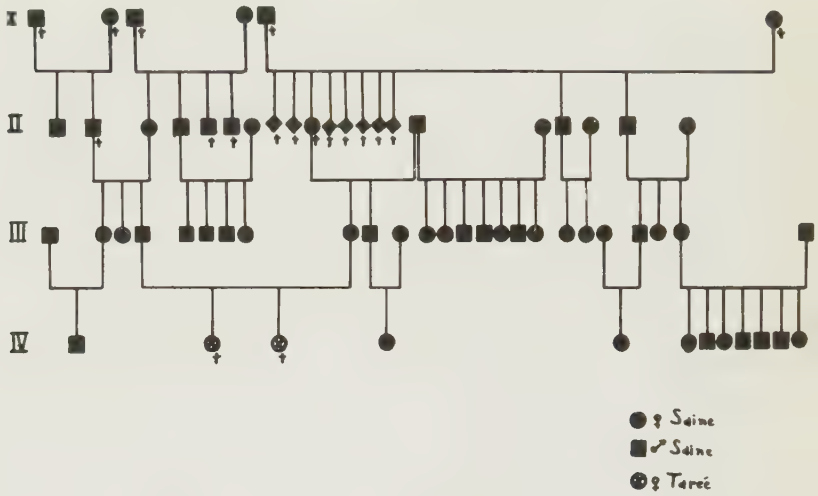

FIG. 4 : ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE DE NOS DEUX MALADES

FIG. 5
MOELLE OSSEUSE TRÈS DENSE, SANS MÉGACARYOCYTES (HÉMALUN-ÉOSINE-SAFRAN, GR x 130)

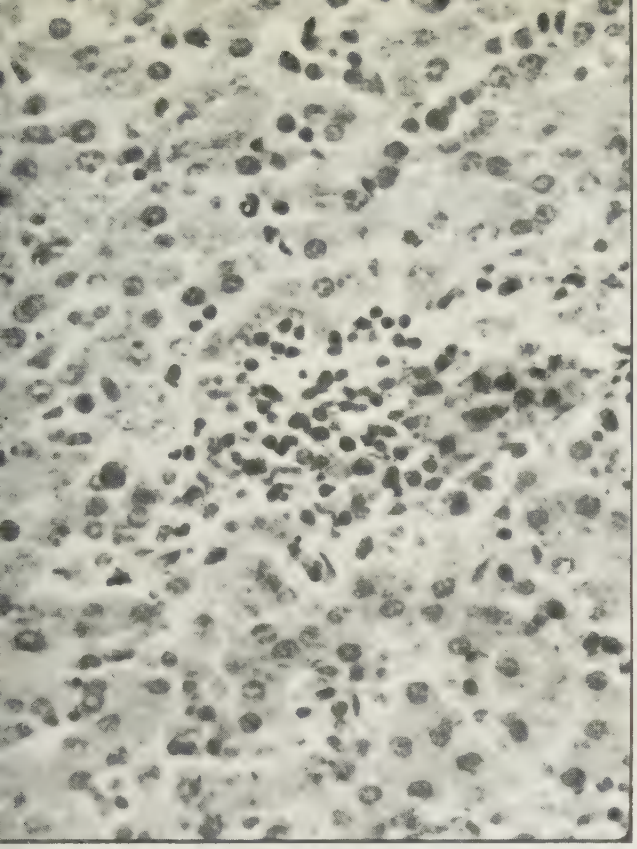

FIG. 6

FOIE : HÉMATOPOÏÈSE INTRA-HÉPATIQUE : NID D'ERYTHROBLASTES SURTOUT AU SEIN MÊME D'UN LOBULE HÉPATIQUE (HÉMALUN ÉOSINE-SAFRAN, GR x 460)

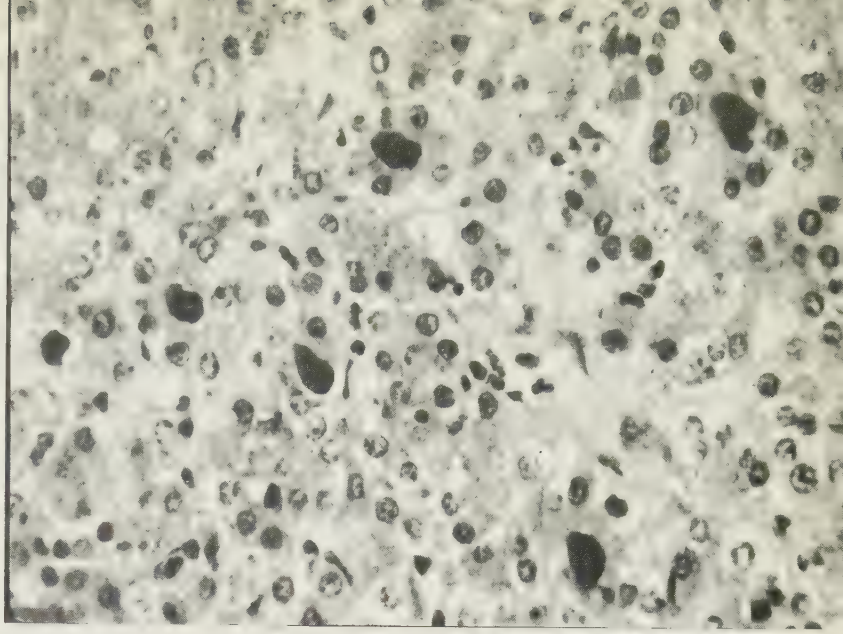

FIG. 7 : FOIE CHOLOSTASE INTRALOBULAIRE (GR x 460)

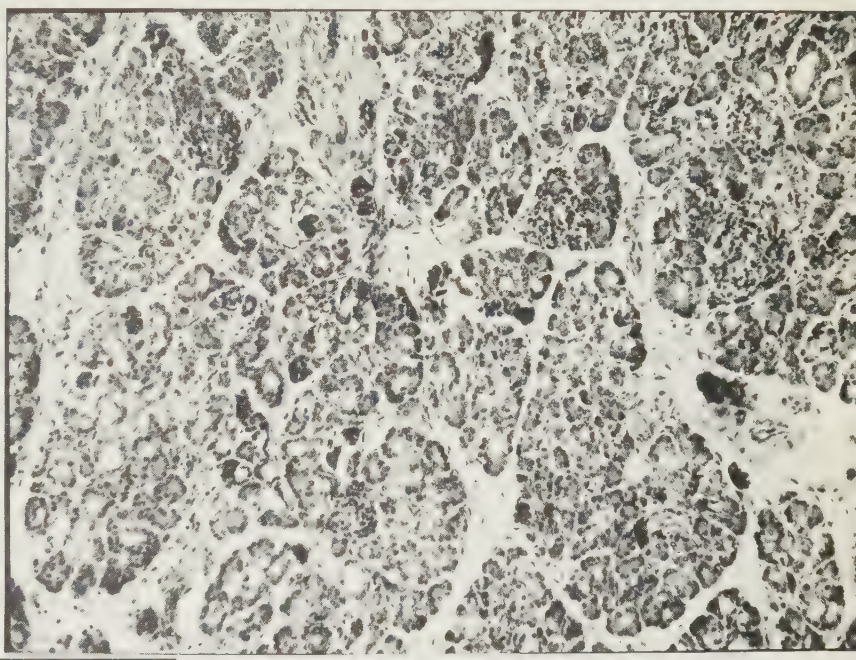

FIG. 8

PANCRÉAS : DILATATION PSEUDO-KYSTIQUE DES ACINI. FIBROSE INTERSTITIELLE RELATIVEMENT IMPORTANTE (HÉMALUN-ÉOSINE-SAFRAN, GR x 110)

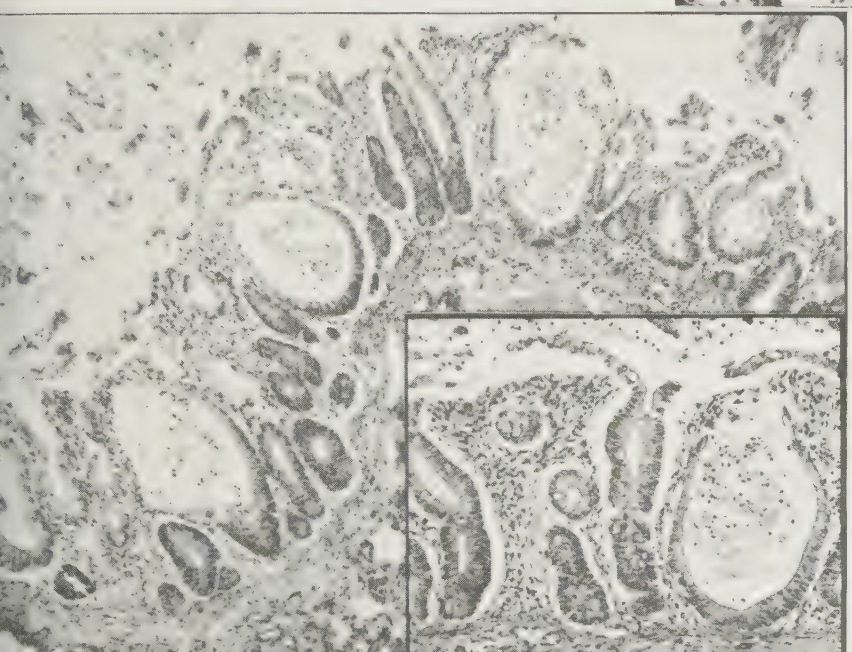

FIG. 9

INTESTIN (CÔLON) : DILATATION PSEUDO-KYSTIQUE DES CRYPTES REMPLIES DE MATÉRIEL HYALIN DENSE (GR x 70). DANS LE CARTOUCHE, DÉTAIL D'UNE VILLOSITÉ : ÉPAISSISSEMENT TRÈS IMPORTANT AVEC INFILTRATION INFLAMMATOIRE ÉGALEMENT MARQUÉE (GR x 90)

veineuse, comprenant du sérum glucosé à 5%, additionné de chlorure de sodium et de potassium, de gluconate de calcium et d'antibiotiques (Pénicilline et Colimycine).

Le 26 février la réalimentation est commencée avec Elédon à 1% et Arobon à 2,5%, mais l'apport hydro-électrolytique est maintenu par voie veineuse. Poids 2.730 g. Les selles restent liquides et se teintent de sang en même temps qu'un purpura apparaît sur tout le corps.

Le 27 février l'état de l'enfant reste critique, les vomissements cessent mais les selles sont toujours nombreuses et hémorragiques. On pratique une première transfusion de 40 ml de sang frais.

Le 28 février, les 1er et 2 mars aucune amélioration ne se dessine. La diarrhée persiste mais sans émission de sang. Toute alimentation orale est suspendue, l'apport hydro-électrolytique assuré par voie veineuse est complété par du sang (trois fois 40 ml).

Le 3 mars on tente un nouvel essai de réalimentation orale avec du Végélact B, enrichi d'Arobon. Les jours suivants l'état digestif s'améliore, l'enfant ne vomit plus et les selles se normalisent. La courbe de poids, après quelques hésitations, est ascendante. Le 12 mars le poids de la malade est de 2.840 g.

Le 13 cependant, les vomissements recommencent et le lendemain la diarrhée reprend.

Le 15 la perte de poids est de 270 g.depuis la veille. Une diète hydrique suivie d'une réalimentation au Végélact C, sans gluten, est décidée en même temps qu'une nouvelle perfusion veineuse est installée.

Les jours suivants l'état continue à décliner, les selles sont très fréquentes, grumeleuses et sanglantes et la chute pondérale s'accentue.

Le 22 mars 3 transfusions n'arrivent pas à juguler les hémorragies digestives et l'exitus survient le même jour.

Les examens de laboratoire (bilans hématologique et humoral, recherches de germes et de virus, caryotype) peuvent se schématiser ainsi :

- Bilan hématologique -

Groupe sanguin B Rhésus positif, BW négatif,

hémogramme :

	Hb	G.R.	Réticulocytes	G.B.	P.N.	E.	B.	Métamyelo.	Myélo.	Promyélo.	Blastes	L.	M.
7-3-1966	85%	4.300.000	6‰	17.000	45	4	2			3	3	34	1
11-3-	78%	3.700.000		24.000	50	2			8	7		20	13
14-3-	75%	3.600.000	1‰	26.000	32		2	3	4	6		25	28
19-3-	69%	3.600.000	2‰	50.000	39	1		21	16	10	2	9	2

plaquettes : 21.600 le 28-2, 23.000 le 18-3.

Erythroblastes : 12 pour 100 globules blancs

Le temps de saignement est de 4 minutes 30,

le temps de coagulation de 5 minutes,

les signes du lacet et de la ventouse sont positifs,

la rétraction du caillot est mauvaise,

le fibrinogène : 3 g. par litre,

le temps de Howell : 2 min. 25 (témoin 2 min. 11 à 2 min. 39),

le test à l'héparine : 10 min. 32 (témoin 10 min. 09 à 10 min. 38),

le temps de Quick : 12 secondes 6 (83%) (témoin 12 sec. à 12 sec. 1),

la consommation de la prothrombine : 11% (témoin moins de 10%).

Aucun facteur de la coagulation n'est déficitaire.

On n'observe pas de lyse du caillot à 37°.

Le temps de lyse des euglobulines est supérieur à 3 heures (témoin supérieur à 3 h.)

l'examen des plaquettes en contraste de phase n'est pas possible car on ne voit pas de thrombocytes sous le microscope.

Une ponction de moelle est effectuée le 8-3, on compte :

polynucléaires neutrophiles	:	26 %
polynucléaires éosinophiles	:	2 %
métamyélocytes neutrophiles	:	10,2 %

myélocytes neutrophiles	:	22,4%
myélocytes éosinophiles	:	2,4%
myélocytes basophiles	:	0,4%
promyélocytes	:	24,4%
blastes	:	1,0%
lymphocytes	:	10,0%
cellules réticulaires	:	0,4%
erythroblastes polychromatophiles	:	0,8%

les mégacaryocytes sont absents sur tous les frottis examinés.

- Bilan humoral -

- Dans le sang la glycémie vraie (0,74 g/l), le Ca (90 mg/l), le Cl (3,73 g/l), le Na (3,12 g/l), le K (222 mg/l) restent dans les limites de la normale. La protidémie totale est de 35 g. par litre dont albumine 16 g et globulines 19 g. A l'électrophorèse des protides le pourcentage des fractions est le suivant :

albumine : 50 ; globulines α 1 : 5,5 ; α 2 : 16 ; β 1 : 15 ; γ : 13,5. Les 3 immunoglobulines Ig G, Ig A, Ig M sont présentes à l'immunoélectrophorèse en gélose. Leurs taux sont normaux pour l'âge.

- Les urines ont été examinées à plusieurs reprises : densité 1004 à 1017, absence de méliturie et de protéinurie. Pas d'anomalie dans le sédiment. Le taux de la créatinine, des électrolytes et des 17 cétostéroïdes est normal.

- Les selles :

. plusieurs coprocultures sont restées négatives.

. le pH des selles, au cours des épisodes diarrhéiques est acide(5,1 - 5,1 - 6,1 - 6,1 - 6,4 - 5,1 - 5,8, 5,1 - 5,1).

. le poids des selles oscille de 70 à 170 grammes par jour.

. dans les selles de 24 heures le taux élevé de l'acide lactique se situe entre 0,540 et 1,2 gramme, soit 7,7 et 7 mg par gramme d'extrait sec. La quantité de Na/24 heures est de 132 à 139 mg, celle du Cl de 165 à 170 mg.

- Les recherches de germes et de virus dans le sang, la gorge, le nez, les selles sont restées négatives.

- Le caryotype est normal : 44 A + XX.

L'examen nécropsique (Dr Korn) apporte les précisions suivantes :

enfant de 2.200 g., mesurant 49 cm, athrepsie, aplasie radiale bilatérale.
Thymus 4 g.
poumons, coeur, oesophage, trachée, bronches, thyroïde, rate (12 g.), pancréas, rein, voies uro-génitales, cerveau, foie (95 g.) macroscopiquement normaux. Extravasation sanguine dans la paroi de l'intestin, du côté muqueux et du côté séreux, voies et vésicule biliaires normalement perméables.

Une étude microscopique complète a été réalisée :

- muscle strié, coeur, trachée, glandes surrénales sans particularité
- poumons : très petits foyers hémorragiques
- hypophyse : très fortement congestive, par endroits même, hémorragique
- foie : très nette surcharge pigmentaire de l'hépatocyte avec cholostase importante dans les petits canalicules biliaires intralobulaires. Hématopoïèse dans les espaces portes et les sinus, faite de cellules jeunes de la ligne rouge surtout, mais présence de cellules jeunes de la lignée granulocytaire également. Ces éléments sont isolés ou rassemblés en îlots. L'hépatocyte lui-même ne semble pas altéré.
- intestin : présence de globules rouges dans la sous-muqueuse. On note un aplatissement des villosités et la présence de cellules inflammatoires nombreuses dans la muqueuse. Les cryptes sont remplies d'une substance hyaline dense, prenant une disposition lamellaire.
- pancréas : il existe une certaine kystisation à minima d'un assez grand nombre d'acini et un certain degré de fibrose interstitielle. Il s'agit d'une image histologique évoquant la mucoviscidose.

- rate : elle est congestive, hémorragique par endroits, en général unifiée par disparition, éclaircissement des corpuscules de Molpighi. Hématopoïèse réalisant les mêmes caractéristiques que dans la moelle et les ganglions.

- ganglions : ils sont unifiés mais relativement pauvres en cellules figurées, avec disparition des nodules lymphoïdes. Par contre, outre une hyperplasie réticulaire, on y retrouve une hématopoïèse relativement importante puisqu'on y distingue des cellules jeunes de la lignée myéloïde et de la série rouge.

- moelle osseuse : elle est particulièrement riche, fertile et dense, mais les mégacaryocytes en sont absents. Les lignées rouge et blanche forment toute la richesse médullaire. La proportion des cellules de ces deux lignées est normale avec des éléments à tous les stades de maturation.

- os : l'ossification est normale.
  Les mégacaryocytes sont absents également des îlots d'hématopoïèse extra-médullaire.

ETUDE DE LA FAMILLE :

- La mère : Agée de 27 ans au moment de la première grossesse. Groupe B Rhésus positif. BW négatif. Aucune maladie ni intoxication n'a été retrouvée pendant les deux gestations. L'administration d'isoniazide au cours de la première n'a pas été reprise la seconde fois, si bien que la responsabilité éventuelle du médicament ne saurait être retenue. Santé parfaite. Pas de tendance hémorragique. Pas de malformation cliniquement apparente, radius radiologiquement normaux. Le taux des plaquettes s'élève à 200.000. Une incompatibilité sanguine foeto-maternelle se trouve formellement exclue. Les enfants étant du même groupe que la mère, chez cette dernière nous avons recherché l'existence d'anticorps antierythrocytaires en milieu salin et albumineux, en présence d'hématies papaïnées et en pratiquant un

test de Coombs indirect. Ces recherches sont restées négatives en présence d'hématies O, CcDEe, MS, Ss, P1, P2, Kk, Kp (a +), Le (a + b +), Fy (a + b +), Jk (a + b +), Lu (a +).

L'hypothèse d'une rubéole pendant la grossesse ne peut être retenue. La mère, selon ses dires, aurait contracté cette maladie à l'âge de 10 ans, mais un argument plus décisif est apporté par la sérologie qui décèle un taux bas d'anticorps antirubéoleux (1/10), témoin d'une contamination très ancienne.

La recherche d'anticorps antiplaquettaires qui n'avait pu être faite chez les enfants est entreprise en testant le sérum de la mère vis-à-vis des plaquettes du père, ainsi que de 10 donneurs (recherche de thrombo-agglutinines selon la méthode de Dausset et Malinvaud et réaction de déviation du complément). Elle se révèle négative.

Enfin, un test à la sueur n'a pu être réalisé.

- Le père : Agé actuellement de 33 ans. Jamais malade. Boucher et donneur de sang. Groupe A1B Rhésus positif, BW négatif. Pas de tare hémorragipare. Pas de malformation osseuse visible ou radiologiquement décelable. Taux de plaquettes 160.000, celui d'une soeur du père est de 150.000.

Le test à la sueur n'a pu être réalisé.

- Tableau généalogique :

Il porte sur quatre générations et réunit 65 membres de la famille. Le grand-père maternel s'est marié deux fois, deux enfants sont nés de la première union et sept de la seconde. Le grand-père paternel est décédé à 42 ans de cardiopathie. 7 collatéraux de la grand-mère maternelle décèdent en bas âge. La cause de l'exitus n'est pas connue, mais l'absence de malformations apparentes et de tare hémorragipare est affirmée. L'enquête semble bien prouver, qu'en dehors d'Agnès et de Martine, aucun autre cas n'est retrouvé ou avoué par la famille.

En résumé, malgré le caractère incomplet de la première, nos deux observations semblent identiques et en faveur d'une maladie familiale : existence d'une aplasie bilatérale du radius, survenue d'un purpura néonatal avec thrombopénie, enfin apparition de troubles digestifs que l'évolution rapide vers la mort n'a pas permis de mieux systématiser.

II

REVUE DE LA LITTERATURE

En 1929 Greenwald et Sherman publient une observation de thrombopénie congénitale essentielle avec mégacaryocytes extrêmement rares et anormaux. C'est Landolt qui, 19 ans plus tard, propose pour la première fois le nom de thrombopénie hypoplastique congénitale. Depuis, 42 observations, y compris les deux nôtres, ont été publiées dans la littérature. Parmi les revues d'ensemble, celle de Bernheim est, de beaucoup, la plus complète.

Sur le tableau ci-joint, l'essentiel des symptômes cliniques et hématologiques a été rassemblé, mais nous avons jugé utile de le compléter en passant en revue successivement tous les cas.

Pour alléger le texte il est convenu que le taux des plaquettes, des globules rouges et des globules blancs est toujours rapporté au mm^3.

CAS 1 : Greenwald et Sherman, en 1929, rapportent l'histoire d'un garçon né le 13 décembre 1928, crie de suite et n'a, au début, aucune hémorragie.

La circoncision, faite le 7ème jour, n'entraîne pas de saignement anormal. Départ de l'hôpital le 10ème jour. Réadmission le 14ème, dans un tableau de purpura généralisé, de melaena et de collapsus. Décès 1 heure et demie après son admission. L'hémoglobine et le nombre de globules rouges sont augmentés par rapport à la normale. Il n'y a que 30.000 thrombocytes, le caillot après 24 heures, est irrétractile. A la nécropsie communication interauriculaire et interventriculaire, canal artériel largement perméable, grosse artère pulmonaire.

Histologie : hématopoïèse extra-médullaire hépatique, anomalie thymique (pas de corpuscules de Hassal, pas de différenciation entre zones corticale et médullaire).

Moelle osseuse riche, les lignées rouge et blanche sont représentées à tous leurs stades de maturation cellulaire mais mégacaryocytes extrêmement rares, à noyau petit, ovale ou réniforme, à cytoplasme sans granulations.

En 1933, Guttfreund sous le titre "deux cas de maladie de Werlhof chez le nourrisson" fait connaître la 2ème et la 3ème observation de thrombopénie hypoplastique congénitale.

CAS 2 : 1er enfant de la famille, garçon né à terme et pesant 3.100 g. Le père présente une diathèse hémorragique : épistaxis et ecchymoses faciles au moindre traumatisme, saignements gengivaux fréquents au brossage des dents. Il a 18. 000 plaquettes, la mère en a 32.000.

Dès la naissance, purpura généralisé, à 13 jours hématémèse. A la fin de la 2ème semaine le bilan hématologique est le suivant : hémoglobine 62%, globules rouges 1.800.000, globules blancs 16.000, formule leucocytaire normale. Absence de plaquettes, temps de saignement 40 minutes, mauvaise rétraction du caillot.

Une transfusion améliore temporairement l'état de l'enfant. Mais de nouvelles poussées purpuriques surviennent ainsi que des épisodes pulmonaires. Absence persistante de plaquettes. L'enfant décède à 4 mois.

A la nécropsie les lésions hépatiques, rénales et cardiaques se rapprochent de celles décrites dans la syphilis. Les mégacaryocytes manquent dans la moelle osseuse. Hématopoïèse intra-hépatique.

CAS 3 : fillette née, de parents sains, 3 semaines avant terme, pesant 2.750 g. A 5 semaines infection grippale. 8 jours après, pétéchies, ecchymoses, purpura muqueux et conjonctival. Hémogramme : hémoglobine 55%, globules rouges 3.000.000, globules blancs 5.800, formule normale, pas de plaquettes, temps de saignement 38 minutes. A 10 semaines, bon état général, plaquettes toujours absentes.

CAS 4 : en 1948 Landolt ajoute 2 cas personnels aux 21 dossiers de thrombopénie

congénitale de la littérature. Le 2ème est une thrombopénie hypoplastique. Prématurée de 2.190 g. Purpura généralisé et ecchymoses faciales dès le 1er jour. L'enfant a une fente palatine. 7.500 plaquettes, mégacaryocytes absents. Décès à 5 mois au cours d'un épisode hyperthermique.

A la nécropsie rein droit en fer à cheval, mégacaryocytes rares et atypiques. Hémosidérose hépatique et splénique.

CAS 5 : Sur les 9 observations de thrombopénie néo-natale recueillies par Akerren et Reinand, en 1950, une seule peut être considérée comme une thrombopénie congénitale hypoplastique. Il s'agit d'un garçon, 4ème enfant d'une famille sans maladie hémorragipare, pesant 4.450 g. à la naissance. Le 5ème jour hématémèse et hémorragie intracérébrale, décès.

Hémoglobine entre 104 et 87%, erythrocytes entre 3.800.000 et 4.700.000, leucocytes 14.800, plaquettes 30.000, 37.000, 44.000.

Nécropsie : tétralogie de Fallot.

CAS 6 : en 1951, Bernhard, Gore et Kilby rapportent leur observation sous le nom de leucémie congénitale.

Garçon chez qui apparaît dès le premier jour un épisode hémorragique transitoire, mais réadmission au 42ème jour pour melaena. 7,8 g. d'hémoglobine pour 100 ml, 2.470.000 globules rouges, 5.600 à 21.800 globules blancs avec formule normale, aucune plaquette.

Cet enfant avait, par ailleurs, une dextrocardie et, pour la première fois dans l'histoire de la maladie, est signalée une absence bilatérale de radius.

Décès dans un tableau hémorragique au 3ème mois.

Nécropsie : hyperplasie granulocytaire et mégacaryocytes extrêmement rares dans la moelle osseuse. La rate, les ganglions lymphatiques et le foie sont le siège d'une métaplasie granuleuse.

CAS 7 : en 1955 Stefanini relate l'histoire d'une fillette chez qui, à 3 mois, est apparu du purpura. 50.000 plaquettes, rares mégacaryocytes sur les frottis médullaires. Splénectomie. A 1 an le taux des plaquettes est normal. Cette enfant a une luxation de la hanche et ses radius sont absents.

En 1956, les Viennois Gross, Groh et Weippl décrivent 4 observations, dont deux familiales, de thrombopénie hypoplastique congénitale avec absence de radius.

CAS 8 : fillette, 6ème enfant d'une famille dont tous les membres sont sains. Au 17ème jour purpura généralisé, hémorragies buccale, anale et vaginale. Le nombre des leucocytes, dont beaucoup sont des cellules jeunes, est augmenté. 36.000 plaquettes. Absence de mégacaryocytes dans la moelle.

Les manifestations hémorragiques s'améliorent par la suite et à l'âge d'1 an et demi et de 2 ans une intervention à visée orthopédique se déroule sans complications. A 19 ans la jeune fille ne présente aucun signe clinique de diathèse hémorragique et ses règles sont normales. Pourtant elle n'a que 18.000 plaquettes et les mégacaryocytes manquent toujours dans sa moelle.

CAS 9 : fillette âgée de 4 mois et 6 jours. Purpura généralisé. Bilan hématologique : hémoglobine 45%, érythrocytes 2.500.000, 13 erythroblastes pour 100 leucocytes, 210.000 réticulocytes par mm^3, 35.000 plaquettes, temps de saignement 15 minutes, caillot irrétractile. Absence de mégacaryocytes sur les frottis médullaires. Ce nourrisson n'a plus saigné après 10 mois, bien que le taux des plaquettes oscille de 0 à 207.000 et que l'absence de mégacaryocytes subsiste.

CAS 10 : frère de l'enfant précédent (cas 9). Purpura à 8 semaines. Hémogramme : hémoglobine 32%, erythrocytes 1.620.000, plaquettes variant entre 0 et 62.500. Pas de mégacaryocytes sur 2 frottis médullaires.

CAS 11 : garçon né à terme. Pétéchies dès le 2ème jour. Vomissements et melaena entraînant le décès au 11ème jour. L'auriculaire de la main gauche est ab sent, à

gauche syndactylie des 3ème et 4ème doigts.

A la nécropsie on découvre une hernie étranglée de Treitz avec infarcissement du jéjunum.

CAS 12 : en 1956, Bell, Mold, Oliver et Shaw observent une fillette ayant une absence bilatérale de radius. Melaena et hémorragies cutané - muqueuses à 6 semaines. 5 g. d'hémoglobine pour 100 ml mais 63.000 leucocytes avec prépondérance des cellules granuleuses et parmi elles des formes jeunes : 2,5% de blastes, 5% de promyélocytes, 30% de myélocytes, 7% de métamyélocytes, 3.600 plaquettes. Sur les frottis médullaires, la leucopoïèse et l'erythropoïèse sont actives mais les mégacaryocytes absents.

Amélioration transitoire après transfusions de plaquettes, corticoïdes et splénectomie. Décès par hémorragie cérébrale au 8ème mois. Hématopoïèse hépatique et ganglionnaire.

CAS 13 : en 1956, Jean Bernard, Boivin, Caen décrivent la 1ère observation française de purpura thrombopénique congénital amégacaryocytaire hypoplastique. Ecchymoses apparaissant au 8ème jour chez un garçon. A 1 mois circoncision sans complications. A 2 mois on reconnaît une thrombopénie importante (65.000 plaquettes), isolée, temps de saignement supérieur à 10 minutes, caillot irrétractile. Pendant 2 ans, poussées successives de purpura cutané puis hématuries, épistaxis, hémorragies digestives. A 25 mois, une exsanguino-transfusion n'entraîne qu' une rémission temporaire. Décès par hémorragie cérébro-méningée à 3 ans et 4 mois.

La 1ère ponction de moelle n'a pu être pratiquée qu'à l'âge de 3 ans : absence de mégacaryocytes. Quelques jours avant la mort, moelle très pauvre, hypoplasique. Recherches de thromboanticorps négatives sauf à l'âge de 3 ans (anticorps acquis chez un polytransfusé).

CAS 14 : peu après J. Bernard, Veslot et Aubertin relatent le 2ème cas français de la maladie.

Garçon, prématuré de 2.000 g., ayant du purpura dès le 1er jour de la vie. Hémogramme : hémoglobine 80%, globules rouges 3.000.000, leucocytes 4.000, plaquettes 60.000 avec quelques anomalies morphologiques, rétraction du caillot très retardée, taux de prothrombine 80%. Myélogramme : absence de mégacaryocytes.

Au 53ème jour aggravation de l'état de l'enfant : 12.000 plaquettes. Décès à domicile, donc pas de contrôle anatomique.

CAS 15 : le 12 mai 1956, Althoff et Degenhardt communiquent, à la réunion des Pédiatres de Westphalie, le dossier d'un garçon chez qui une thrombopénie s'est manifestée, pour la 1ère fois, à l'âge de 11 jours. Le nombre des plaquettes varie entre 10.000 et 30.000. A l'absence bilatérale de radius sont associés un raccourcissement du cubitus et une brachymésophalangie des 2ème et 5ème doigts.

CAS 28 : les mêmes auteurs, en 1960, ont l'occasion de suivre une fillette dont le taux de plaquettes oscille entre 4.000 et 25.000. Hémoglobine 52%, globules blancs 18.000. En outre l'enfant a un spina bifida.

Emery et coll. publient, en 1957, deux autres observations de thrombopénie hypoplasique congénitale.

CAS 16 : fillette, née à la 36ème semaine et réanimée. Absence bilatérale de radius. Dès les premiers jours purpura, melaena, hématurie. Splénomégalie. Collapsus et décès au 48ème jour, 5 jours après splénectomie.

Bilan hématologique : hémoglobine 5,4 g. pour 100 ml, globules rouges 1.560.000, réticulocytes 686.400 par mm^3, leucocytes 25.000 avec 4% de métamyélocytes, 3% de myélocytes, plaquettes oscillant de 0 à 29.000. Aucun mégacaryocyte à l'examen de la moelle osseuse.

A la nécropsie on trouve une tétralogie de Fallot.

Hématopoïèse hépatique.

CAS 17 : garçon, 2ème enfant de la famille. Hématémèse quelques heures après la naissance, puis purpura cutané. Les oreilles sont mal ourlées, bassement implantées, il existe une micrognathie, les orteils sont rudimentaires. Absence bilatérale de radius.

Gastro-entérite à Escherichia Coli 125 B 15. Hémorragies digestives itératives. Collapsus. Exitus.

Hémoglobine 17 puis 8,1 g. pour 100 ml, réticulocytes 25.000 par mm^3, leucocytes 86.000 dont 3,5% de promyélocytes, 24,5% de myélocytes, 22% de métamyélocytes, plaquettes de 5.000 à 27.000. Sur les frottis médullaires, activité considérable de la série granuleuse, absence de mégacaryocytes.

En 1958, Zetterström et Strindberg rapportent deux observations de la maladie, se singularisant par la présence d'une sphérocytose avec diminution de la résistance globulaire osmotique.

CAS 18 : fillette, 2ème enfant d'une famille saine. Poids de naissance 3.620 g. Absence bilatérale du radius. Le 2ème jour hématémèse, melaena et purpura. La rate atteint l'ombilic. Hémoglobine 14,9 g. pour 100 ml., leucocytes 50.000, plaquettes 30.000, temps de saignement 25 minutes, signe du lacet positif. Absence de mégacaryocytes.

Les hémorragies digestives et le purpura surviennent par poussées pendant le 1er mois. Lors du 2ème semestre de la vie, le taux des plaquettes monte à 75.000 et 100.000, des mégacaryocytes apparaissent sur les frottis médullaires.

CAS 19 : fillette présentant du purpura à la période néonatale. Taux de plaquettes oscillant entre 40.000 et 100.000. A 2 mois découverte d'un souffle systolique et d'une infection urinaire.

Myélogramme : rares mégacaryocytes.

Les explorations complémentaires révèlent la présence d'une hydronéphrose et d'une coarctation de l'aorte. A 18 mois l'enfant pèse 8.900 g., des

pétéchies apparaissent occasionnellement.

La durée de vie des globules rouges de ces 2 sujets est diminuée ; l'hémolyse est intracorpusculaire comme le prouve la durée de vie normale des globules rouges de témoins transfusés à ces 2 malades.

CAS 20 : en 1958, Chappell, pour attirer l'attention des urologues sur la coexistence d'anomalies des organes génitaux externes et de troubles hématologiques rapporte, dans un journal d'Urologie, l'observation d'un garçon ayant une aplasie radiale bilatérale, une malformation du pénis et du scrotum, des hémorragies intestinales ainsi que des poussées purpuriques. Il évalue le taux des plaquettes très exactement à "35.919". Une des 2 soeurs du malade a une aplasie bilatérale du radius. La même malformation se retrouve chez un cousin, âgé de 12 ans, affligé par ailleurs d'une luxation de la hanche et d'une incontinence urinaire. Le caractère familial nous paraît ici indéniable.

CAS 21 : en 1959, Shaw et Oliver reçoivent, dans leur service, le frère de la malade de Bell (cas 12). Ce garçon est porteur de malformations multiples : absence des 2 radius et d'un cubitus, spina bifida cervical et pieds bots varus équin. Melaena et purpura à la 4ème semaine de la vie. Les plaquettes sont alors au nombre de 40.000. A 2 mois et demi : absence de mégacaryocytes, 25.000 globules blancs avec 1% de cellules blastiques, 12% de myélocytes, 6% de métamyélocytes ; le nombre des globules blancs va doubler ultérieurement : 50.000. Amélioration progressive par la suite : à 10 mois, 13,6 g. d'hémoglobine pour 100 ml, 105.000 plaquettes.

CAS 22 : en 1959, Rubin publie l'observation d'une fillette née avec une absence bilatérale de radius. Hémoptysie le 2ème jour, le 4ème jour hémorragie vaginale. Hémoglobine 14,6 g. pour 100 ml, hématocrite 45%. Le nombre des globules blancs est alors de 141.000 avec 4 métamyélocytes, 13 myélocytes pour 100 éléments, celui des plaquettes de 18.000. Moelle osseuse très riche avec prédominance de la série granulocytaire (rapport série myéloïde sur série erythroïde supé-

rieur à 10), absence de mégacaryocytes. En dépit des transfusions et des corticoïdes les hémorragies continuent, entraînant l'exitus à 1 mois.

CAS 23 : en 1960 Tönz, Keller et Cottier observent un syndrome de mégacaryocytopénie avec aplasie du radius chez un garçon pesant 3.700 g. à la naissance. Melaena le 4ème jour. A 3 semaines hémorragie intestinale. Les explorations hématologiques donnent les résultats suivants : globules blancs entre 12.100 et 105.000, dont, pour 100 éléments : myélocytes neutrophiles 3%, métamyélocytes 2%, cellules monocytoïdes atypiques 17%, 5.000 plaquettes, temps de saignement 11 minutes, signe du lacet positif, caillot irrétractile, moelle osseuse très riche mais sans mégacaryocytes.

Décès, à l'âge de 3 mois, au cours d'un épisode pulmonaire aigu. A la nécropsie hématopoïèse extra-médullaire dans la rate, les ganglions, les reins, le foie, les poumons, le thymus, le pancréas, les testicules.

Les deux dossiers de Nilsson et Lundholm (1960) diffèrent des observations précédentes car les mégacaryocytes, au moment où la moelle a été examinée, étaient en nombre normal ou seulement légèrement diminué.

CAS 24 : garçon, dernier né d'une fratrie de 9. Absence congénitale du radius. Pas d'incidents néonataux. A 2 ans, à l'occasion d'une intervention orthopédique un bilan hématologique est pratiqué : 14.000 globules blancs, 14.000 plaquettes, mauvaise rétraction du caillot, diminution du nombre des mégacaryocytes dans la moelle. A 4 ans le taux des plaquettes est de 54.000 et dans les suites d'une seconde intervention orthopédique survient du purpura cutané accompagné d'épistaxis et d'hématémèses. Les mégacaryocytes sont en nombre normal mais ils sont petits, immatures, "lymphoïdes". A 5 ans et demi, 60.000 plaquettes.

CAS 25 : garçon. Absence unilatérale du radius et du premier métacarpien droits. Une thrombopénie marquée (34.000 plaquettes) subsiste pendant les 3 premiers mois de la vie. Le nombre des thrombocytes se normalise ensuite. Suivi pendant

1 an cet enfant n'a pas présenté de tendance anormale au saignement. A la fin de cette période les mégacaryocytes se trouvent présents en nombre suffisant dans la moelle.

En 1960, Hugh-Jones, Manfield et Brewer publient 4 observations de purpura thrombocytopénique congénital, dont 2 seulement recueillies dans la même famille appartiennent à l'affection qui nous préoccupe.

CAS 26 : fillette née à terme. Au 4ème jour hémorragie vaginale, ecchymoses cutanées puis melaena. Plaquettes : 124.000 puis 39.000. Mégacaryocytes peu nombreux, d'apparence lymphoïde. Pas d'anticorps antiplaquettaires. Le taux des plaquettes revient spontanément à la normale.

CAS 27 : frère de la précédente. Epistaxis à l'âge de 11 jours. Plaquettes 83.000, puis 63.000.

CAS 29 : (Korn 1962). Prématuré de 1.300 g. La mère aurait fait pendant la grossesse un exanthème dont l'origine rubéoleuse est exclue. Purpura cutanéo-muqueux deux heures après la naissance. Décès à la 64ème heure.

Bilan hématologique : hémoglobine 18,4 g. pour 100 ml., hématocrite 61 %, globules blancs 22.000, formule normale, entre 5.000 et 8.000 plaquettes, temps de saignement supérieur à 1 heure, mauvaise rétraction du caillot, temps de coagulation et taux de prothrombine normaux, pas d'anticorps antiplaquettaires.

A la nécropsie hématopoïèse importante dans le foie, la rate, le pancréas, les surrénales, le rein. Moelle osseuse hyperplasique mais mégacaryocytes extrêmement rares.

En 1963 une mise au point complète est effectuée par Bernheim, Monnet et Germain, à propos de 3 cas personnels dont 2 sont familiaux.

CAS 30 : fillette, jumelle, née 4 semaines avant terme, pesant 2.050 g. Pas de signes cliniques de diathèse hémorragique au 7ème j. mais taux de plaquettes inférieur

à 10.000, caillot irrétractile, pas de thromboagglutinines. Pas de mégacaryocytes.

L'enfant décède brusquement à 15 jours. A la nécropsie hématopoïèse hépatique.

CAS 31 : frère jumeau de la précédente, 2.025 g. à la naissance. Hémorragie intestinale au 6ème jour. Résultats de l'examen hématologique : globules rouges 4.060.000, globules blancs 14.400, plaquettes: taux inférieur à 10.000, temps de saignement supérieur à 15 minutes. Décès brutal. Nécropsie non faite.

CAS 32 : fillette pesant 2.850 g. à la naissance. Absence bilatérale du radius. Quelques jours après la sortie de la Maternité, diarrhée grave nécessitant une correction hydro-électrolytique par voie veineuse. 2.560.000 globules rouges, 7.400 globules blancs, 92.000 plaquettes, pas de mégacaryocytes. Après quelques jours apparition de purpura. Décès à 2 mois. Le jour de l'exitus : 35.000 globules blancs dont promyélocytes neutrophiles 1%, myélocytes 5%, métamyélocytes 5%, 12.000 plaquettes.

A la nécropsie absence de mégacaryocytes, hématopoïèse et surcharge ferri intrahépatique et intrasplénique. Sur les coupes du pancréas : "discret oedème du tissu interstitiel, beaucoup plus net sur un fragment où l'exsudation devient hémorragique".

L'affection est signalée aussi en Amérique du Sud, puisqu'en 1963 Fernandez, Ribeiro, Lorenzi et Jamra de Sao-Paulo, en rapportent 2 cas.

CAS 33 : fillette pesant 3.100 g. à la naissance. Absence bilatérale de radius. A 4 mois purpura, melaena. Bilan hématologique : l'hémoglobine oscille entre 3,9 et 11 g. pour 100 ml., les érythroblastes entre 1.000 et 2.000, les réticulocytes entre 200 et 400‰, les leucocytes entre 12.100 et 40.000 avec réaction leucémoïde nette, les plaquettes entre 35.000 et moins de 10.000, les mégacaryocytes sont rares. L'enfant est actuellement âgée de 4 ans.

CAS 34 : enfant du sexe masculin. Poids de naissance 4.000 g. Absence bilatérale du radius. A l'âge de 15 jours purpura cutanéo-muqueux, melaena. Examens hématologiques successifs : hémoglobine 4,9 à 11,5 g. pour 100 ml., globules rouges 1 à 4 millions, erythroblastes 8 pour 100 leucocytes, réticulocytes 20 à 100‰, globules blancs entre 12.000 et 37.200 avec réaction leucémoïde, plaquettes entre 1.000 et 6.500. A 7 mois, la thrombopénie subsiste. Les mégacaryocytes sont rarissimes.

CAS 35 : en 1963 Bayrakci et Walsh publient l'observation d'une fillette, purpura à la naissance, une aplasie bilatérale du radius et un diverticule de Meckel.

Absence de mégacaryocytes dans la moelle.

Aucune symptomatologie à l'âge de 1 an.

CAS 36 : en 1965 Caldera, Lambertz, Badoual, Pizzo suivent, dans le service de Rossier, un garçon, né à terme, qui présente un purpura pétéchial évoluant par poussées et un ensemble malformatif : aplasie bilatérale du radius, raccourcissement des 2ème phalanges des index et des auriculaires, défaut de développement des omoplates, implantation basse des oreilles. Résultats des investigations hématologiques : hémoglobine 50%, erythrocytes 2.630.000, réticulocytes 21.040 par mm^3, leucocytes 47.000 dont 3% de promyélocytes, 7% de myélocytes, 3% de métamyélocytes, plaquettes rarissimes, temps de saignement très allongé, absence de mégacaryocytes, électrophorèse de l'hémoglobine normale, pas d'anticorps antiplaquettaires ou antiérythrocytaires, résistance globulaire normale, durée de vie des plaquettes raccourcie, le caryotype est normal. Durant les premières semaines troubles digestifs transitoires. Amélioration de l'anémie après prednisone. A 10 mois le purpura évolue toujours par poussées, les plaquettes oscillent entre 10.000 et 20.000, les mégacaryocytes restent absents.

CAS 37 : en 1966, Eisenstein relate l'observation d'un petit noir, pesant 2.100 g. et couvert de purpura dès la naissance. En outre luxation de la hanche gauche.

N°	AUTEURS	S	CF	AD	MALFORMATIONS Abs.R.	Autres malformations	TROUBLES CLINIQUES Digestifs	Sanguins	SANG PERIPHERIQUE Plaq. x10³	Leucocytes Nb x10³	F.J. %	Ebl.	Rét.	G.R. x10³	Hb en g%	MYELOGRAMME Méga.	Leuco.	Erythro.	EVOLUTION Favorable	Age de la mort et circonstances	Nécropsie	Thérapeutique
1	Greenwald 1929	M	O	6 J	O	CIA, CIV, CA Anomalie thymique	O	P - M	30	12	2	15		6,1	19,5	extrême-ment rares	↗	↘		16ème jour		
2	Guttfreund 1933	M	O	1 J	O		O	P - H	0	16				1,8	10	Absents	↘	↘		4 M. Pneumonie	H.E.M.	Transfusion
3		F	O	6 S	O		O	Hépato-splénomégalie P		5,8				3,0	8,8				guérison en 5 S.			
4	Landolt 1948	F	O	1 J	O	Fissure palatine - Rein droit en fer à cheval	O	P	7,5	20		15,5		3,3	6,4	Absents	⟷	⟷		5 M. Hyperthermie		Transfusion
5	Akerren 1950	M	O	5 J	O	Tétralogie de Fallot	O	H Hémorragie cérébrale	33	14,8				3,8	14,5					7 J. Cardiopathie		
6	Bernhard 1951	M	O	1 J	+	Dextrocardie	O	P Hémorragies digestives	0	21,8				2,47	7,8					68 J. Hémorragie intestinale		
7	Stefanini 1955	F	O	3 M	+	Luxation de la hanche	O	P	50							Rares inactifs			a 1 an Plaquettes normales			Splénectomie
8	GROSS 1956	F	O	18 J	+		O	P Hémorragies buccale, anale, vulvaire	10	élevé				3,8	12	Absents	⟷	⟷	a 19 ans 18.000 plaquettes Mégacaryo. Abs.			
9		F	+	4 M	+		O	P	10			13	84	2,5	7,2	Absents			A 18 M. 49.000 Pl.			Transfusion Corticoïdes
10		M	+	8 S	+				0 à 62,5				470	1,62	5	Absents			En vie à 3 ans½			
11		M	O	2 J	+	Absence du 5ème doigt Syndactylie	Hernie étranglée	P												12 J. Hernie étranglée		
12	Bell 1956	F	+	6 S	+		O	P - M Hépato-splénomégalie	3,6	131	44,5	9 à 28	50		5	Absents	↗	↗		7 M½ hémorragie cérébrale	H.E.M.	Transfusion Corticoïdes Splénectomie
13	Bernard 1956	M	O	8 J	O		O	P Hémorragies digestives urinaires Epistaxis	20	N				N		Absents	⟷	⟷		3 ans 4 M. hémorragie cérébrale		Transfusion Corticoïdes Exsanguino-transfusion
14	Veslot 1956	M	O	1 J	O		O	P	17	4à10		4		3	12,8	Absents	↗	↗		2 M. à domicile		Transfusion Corticoïdes
15	Althoff 1956	M	O	11 J	+	Cubitus raccourci brachymésophalangie	O	P	10							Absents ou forte ↘	⟷	⟷	Vivant à 7 M.			
16	Emery 1957	F	O	2 J	+	Tétralogie de Fallot	O	P - M Hématurie	0 à 29	46,7	10	58	440	1,56	5,4	Absents	↗	↘		48 J. Collapsus		Transfusion Corticoïdes splénectomie
17		M	O	1 J	+	Oreilles bassement implantées - micrognathie - Orteils rudimentaires	E Coli 125 B15	P Hémorragies digestives	5	86	50	70	25	3,4	17	Absents	↗	↘		14 J Collapsus Déshydratation		
18	Zetterstrom 1958	F	O	1 J	+		O	P Hémorragies digestives	13 à 45	50		10			5,8	Absents	↗	⟷	100.000 Plaquettes à 1 an			
19		F	O	1 J	O	Coarctation de l'aorte - Hydronéphrose droite	O	P	40	20		1,5	14 à 70	4,1	11,5	Rares	⟷	↗	vivant à 19 M. Plaq.↘			
20	Chappell 1958	M	+	6 S	+	Absence d'un cubitus Malformation des organes génitaux externes	O	P Hémorragies digestives	36	12				3,16	9,6				à 1 an ½ purpura			
21	Shaw 1959	M	+	4 S	+	Absence de cubitus - Spina-bifida - pieds	O	P - M	40	50	19	+			3,3 à	Absents	⟷	↗	105.000 Plaquettes			Transfusion

22	Rubin 1959	F	0	2 J	+		0	H Hémorragie vaginale, ombilic	18	141	17				3,5	Absents	↗↗	↗		1 M. Défaillance cardiaque		Corticoïdes
23	Tönz 1960	M	0	4 J	+	Hypoplasie des pouces	0	M	0 à 10	105	8	10	112	2	6,1	Absents	↗	⟷		3 M. Broncho-pneumonie	H.E.M.	Transfusion Corticoïdes
24	Nilsson 1960	M	0	2 A	+		0	P - H épistaxis	14 à 60	14				4,9	11,7	puis N.	↗	↘	à 5 ans ½ Thrombopénie			
25		M	0	1 M	+	Absence du 1er métacarpien - pouce rudimentaire	0	0	34	6 à 14					16	N.	⟷	↘	va bien à 1 an			
26	Hugh-Jones 1960	F	+	4 J	0		0	P - M Hémorragie vaginale	39							peu nombreux anormaux			Normalisation			
27		M	+	11J	0		0	épistaxis	63										à 3 ans ½ 308.000 plaq.			
28	Althoff 1960	F	0	1 J	+	Spina-bifida	0	P	4 à 25	18					8,4	Absents						
29	Korn 1962	F	0	1 J	0		0	P	5 à 8	22					18,4	Très rares	↗	↗			H.E.M.	Transfusion Corticoïdes
30	Bernheim 1963	F	+	7 J	0		0	P	<10	12,9				4,06	17,6	Absents	⟷	↘		14 J. Mort brutale	H.E.M.	
31		M	+	6 J	0		0	Hémorragie intestinale	<10	14,4		2		2,56	15,2					6 J. Mort brutale		
32		F	0	20J	+		+	P splénomégalie	12	35	11	5		6,6	10,7	Absents	⟷	⟷		2 M.	H.E.M. Oedème interstitiel du pancréas	Transfusion Corticoïdes
33	Fernandez 1963	F	0	1 M	+	Cardiopathie	0	P - M	<10	30	+	2 à 4	40		3,9 à 11	Hypoplasie	↗	↘	Symptômes à 4 ans			Transfusion Corticoïdes
34		M	0	15J	+		0	P - M	1 à 6,5	37,2	+	0 à 8	100	1,9 à 4	5,5 à 8,6	Hypoplasie	⟷	⟷	Va bien à 7 mois			Transfusion Corticoïdes
35	Bayrakci 1963	F	0		+	Diverticule de Meckel	0											–	Asymptômatique à 1 an			
36	Caldera 1965	M	0	6 S	+	Oreilles bassement implantées, rétrognathisme, hypoplasie des épaules	+	P	0	47	13	4	8	2,63	8	Absents		↘	à 10 mois 100.000 plaq. Mégacaryocytes absents			Transfusion Corticoïdes Norethandronolone
37	Eisenstein 1966	M	0	1 J	0	Luxation de la hanche	0	P Hémorragies digestives	3 à 49	24 à 36,5	+		22 à 148	2,4	7,2		↘↘		à 10 mois 172.000 plaquettes			Transfusion Corticoïdes
38	Schönenberg 1966	F	0	4 J	+	Cubitus court, brachymésocéphalie - 1èr orteil court, hanches luxables	0	Hémorragies digestives	7 à 38	19,2	3		27	5,99 à 1,35	19,27 à 4		↘	⟷	à 1 an ½ 90.850 plaquettes			Transfusion
39		F	0	4 J	+	Phocomélie, hypertélorisme	0	P - H Hémorragie cérébrale	21	17,4				5,36	19,4		↘	↗	à 1 an ½ 127.000 plaquettes			Transfusion Corticoïdes
40	Beaudoing 1968	F	0	3 J	+	CIA, canal artériel, Brachymésophalangie Absence col et corps de l'utérus	0	P	16 à 66	14 à 36	21,5	5,5	3,5 à 47			Absents	↗↗	↘		1 mois 10 jours Hémorragie après ponction veineuse	H.E.M.	
41	Observation 1	F	+	12 J	+		+	P hémorragies digestives	16	26	15	7		3,95	13					14 j. Hémorragies Diarrhée		Transfusion
42	Observation 2	F	+	10 J	+		+	P - M	23	50	49	12	6	3,7	12,8	Absents	↗	⟷		33 j. Troubles digestifs	H.E.M. Lésions pancréatiques et intestinales	Transfusion Corticoïdes

Tableau récapitulatif des observations colligées dans la littérature : abréviations utilisées :

S = Sexe CF = Caractère familial A.D. = Age de début Abs.R. = Absence de radius P = Purpura M = Melaena H = Hématémèse Plaq. = Plaquettes Nb = Nombre F.J. = Formes jeunes %
Ebl. = Erythroblastes (% de G.B.) Ret. = Rét.‰ Méga = Mégacaryocytes Leuco.= Leucopoïèse Erythro.= Erythropoïèse H.E.M.= Hématopoïèse extra-médul.

Explorations hématologiques : hémoglobine 14,7 g. pour 100 ml., hématocrite 50%, globules blancs 24.000, formule normale, taux de plaquettes variant de 14.300 à 36.350, mégacaryocytes très diminués, l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale, le taux de la glucose-6- phosphate déshydrogénase également.

Le 2ème jour hématémèse abondante.

Normalisation du taux des plaquettes à 10 mois, les mégacaryocytes, s'ils sont alors en nombre suffisant, ont une morphologie anormale (noyau immature). 80.000 plaquettes à 22 mois.

En 1966 Schönenberg et Scheidhauer font état de deux autres cas de thrombopénie hypoplastique congénitale.

CAS 38 : fillette pesant 3.750 g. à la naissance. Absence bilatérale de radius, clinodactylie bilatérale, pouces bas situés, hanches luxables. Au 4ème jour apparition de vomissements et de melaena. Au transit dilatation de l'oesophage et béance du cardia. Nouveau melaena à 2 mois. A ce moment hémoglobine 4 g. pour 100 ml., érythrocytes 1.350.000, globules blancs 19.200 avec 3% de formes jeunes, 6.960 plaquettes, 102.960 réticulocytes.

A l'âge d'1 an et demi, les plaquettes s'élèvent à 90.850 et les mégacaryocytes sont toujours diminués.

CAS 39 : enfant de sexe féminin. Phocomélie, purpura et hémorragies digestive et cérébrale le 4ème jour de la vie. Bilan hématologique : hémoglobine 121%, érythrocytes 5.360.000, leucocytes 17.400, formule normale, temps de saignement 3 minutes 18 sec. Corticothérapie pendant plus d'un mois. Le taux des plaquettes s'élève sous traitement à 50.000. Il est de 21.840 à 4 mois, il monte à 127.200 à 1 an et demi mais les mégacaryocytes sont encore diminués en nombre.

Il faut encore signaler que l'enfant fait des infections cutanées multiples.

CAS 40 : en 1968 Beaudoing et coll. publient l'observation d'une fillette, 3ème enfant de la famille, née à terme et pesant 2.650 g. Absence bilatérale du radius, raccourcissement des clavicules, des humérus et des cubitus, hypoplasie de la 2ème phalange des 5ème doigts. Au 3ème jour purpura, melaena, vomissements dus à une malposition cardio-tubérositaire. Décès au cours d'un collapsus à 1 mois et 10 jours.

Bilan hématologique : globules rouges 2.440.000, réticulocytes 12.000 à 115.000, hyperleucocytose (14.000 à 36.000) avec myélémie (7 à 21% de cellules jeunes), thrombopénie nette (16.000 à 66.000), dans la moelle osseuse, hyperplasie de la lignée granuleuse, les mégacaryocytes sont totalement absents, pas de troubles de la coagulation ou de l'hémolyse, les recherches immunologiques et virales demeurent négatives, le caryotype est normal.

A a nécropsie on découvre une communication interauriculaire, le canal artériel est largement perméable, le col et le corps de l'utérus ne sont pas retrouvés, hématopoïèse extra-médullaire dans la rate.

LES CAS 41 et 42 constituent notre apport personnel.

Le diagnostic de thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique n'est pas toujours facile à porter, comme en témoignent les observations suivantes que nous n'avons pas retenues dans notre série.

Diverses raisons nous ont incité à les écarter : découverte d'une étiologie particulière, tableau clinique trop éloigné de la description classique ou encore atteinte hématologique débordant trop nettement la lignée plaquettaire.

Ainsi Roberts a vu, dans une même famille, 4 cas de purpura thrombopénique. Un garçon est mort à 6 ans et demi alors que le taux de ses plaquettes était de 30.000. Une fille est décédée à 9 ans avec 15.000 plaquettes. La moelle était normale. Une autre fille est morte d'hémorragies digestives sans avoir été admise à l'hôpital. Une dernière fille commence à saigner à 3 ans et demi. Elle a 30.000 plaquettes, ses mégacaryocytes sont très rares et ceux qui sont présents

ont un noyau pycnotique. La splénectomie n'amène aucune amélioration. Le décès survient à 4 ans et demi.

La fratrie comprend 4 autres filles et 2 autres garçons, en bonne santé. Il paraît certain qu'une affection familiale soit en cause. Mais le début tardif et l'absence de malformations osseuses nous éloignent de la maladie que nous étudions.

Robson et Walker ont observé, en 1951, un garçon de 3 semaines chez qui apparaissent des ecchymoses, une épistaxis, du melaena, une hémorragie cérébrale entraînant la mort. L'enfant a 10.000 plaquettes. Sa moelle osseuse est quasi désertique. L'aplasie des 3 lignées nous semble un argument suffisant pour écarter le diagnostic de thrombopénie hypoplastique congénitale idiopathique.

Stadler et coll. rapportent l'histoire d'un enfant d'un jour atteint de purpura généralisé : le taux des plaquettes est de 36.000 et les mégacaryocytes sont absents de la moelle. Deux semaines plus tard, tout est normalisé. Cette guérison rapide selon la propre opinion de l'auteur fait évoquer l'hypothèse d'une intoxication.

La découverte de nouvelles causes de thrombopénie néonatale a contribué à rétrécir l'importance de la forme idiopathique. C'est ainsi que l'influence néfaste des thiazides a pu être soulevée. L'existence de purpura chez les sujets recevant du chlorothiazide, de l'hydrochlorothiazide ou du méthylclothiazide est connue depuis 1958 (Jaffe, Gesink, Ball). Les plaquettes sont normales ou diminuées. Dans ce dernier cas la suppression du médicament fait remonter leur taux à la normale mais sa réintroduction s'accompagne d'une nouvelle chute des thrombocytes.

Rodriguez et ses collaborateurs ont eu l'occasion de suivre un groupe de 6 nouveau-nés atteints de syndrome hémorragique avec thrombopénie importante (de 4.000 à 28.000) et diminution des mégacaryocytes de la moelle. En dehors d'un décès secondaire à une hémorragie sous-durale et pulmonaire, l'évolution a été favorable et la guérison définitive après quelques semaines. Les mères de ces enfants avaient reçu des thiazides durant la grossesse mais aucune n'avait présenté

de manifestations hémorragiques ni de déficit plaquettaire. En outre, dans leur sérum l'absence d'anticorps antiplaquettaires était prouvée. L'auteur pense que la toxicité du médicament pour le nouveau-né ne peut être mise en doute.

Une autre étiologie s'est précisée depuis qu'en 1960 Hugh-Jones décrit pour la première fois un cas de thrombopénie néonatale hypoplasique secondaire à une infection rubéolique maternelle. La gestante, atteinte de rubéole à la 8ème semaine accouche à terme d'un garçon qui en dehors d'une cataracte bilatérale avec cardiopathie et hypospadias présente d'emblée un purpura généralisé. Le taux des plaquettes atteint seulement 56.000. Les mégacaryocytes sont très peu nombreux sur les frottis médullaires, ont une apparence atypique, "lymphoïde". Le chiffre des plaquettes est encore bas au 8ème jour de la vie : 36.000. Mais, après prednisolone, leur nombre augmente et atteint la normale en quelques semaines. Sur le myélogramme pratiqué à l'âge de 1 mois les mégacaryocytes sont nombreux et d'aspect habituel.

Balmes et coll., en 1963, dans un travail sur les thrombocytopénies du nouveau-né relatent l'histoire d'un débile à terme, pesant 1.700 g. La mère a contracté la rubéole durant le premier mois de sa grossesse. L'enfant a dû être réanimé à la naissance et à l'examen on trouve un purpura généralisé, une cataracte bilatérale, un souffle systolique intense. Si l'enfant a 6.600.000 globules rouges, il n'a, par contre que 15.000 plaquettes et un taux de prothrombine de 38%. Le taux des plaquettes reste bas pendant le premier mois de la vie : 10.000, 20.000, 15.000, 40.000 et 65.000 à 1 mois.

L'examen de la moelle, le troisième jour de la vie, ne montre aucun mégacaryocyte. A un mois des mégacaryocytes en petit nombre mais d'apect matures sont observés. Les recherches d'anticorps antiplaquettaires et d'incompatibilité foeto-maternelle sont négatives.

L'enfant décède au cours du deuxième mois, la cardiopathie est considérée comme responsable de l'exitus : canal artériel, communication interauriculaire, oedème et congestion de tous les organes.

Une observation semblable est rapportée la même année par Berge et collaborateurs.

la même époque Lundström établit, à partir de onze cas de purpura néonatal, dont cinq seulement avec thrombocytopénie, une correlation significative avec la rubéole maternelle toujours retrouvée dans ces observations.

1964 fut marqué par une épidémie de rubéole aux Etats-Unis et les constatations des auteurs américains Cochran et Rausen confirmèrent l'opinion de Lundström.

La série la plus importante a été réunie par Cooper qui a étudié 200 enfants dont la mère avait contracté la maladie virale pendant les premières semaines de la grossesse. En dehors des malformations habituellement rencontrées, 70 soit 35%, présentaient un purpura thrombopénique néonatal avec un taux de plaquettes inférieur à 20.000 dans 12 cas. Dans la moelle les mégacaryocytes sont peu nombreux mais de morphologie normale. L'exitus survient chez quelques-uns d'entre eux sans que le déficit plaquettaire soit directement en cause. Chez les survivants le taux des plaquettes revient à la normale entre 1 et 4 mois. La responsabilité de la rubéole maternelle est prouvée de façon certaine chez 58 malades, 35 garçons et 23 filles, par l'isolement du virus et l'élévation du taux des anticorps. Des constatations analogues sont encore faites par Korones (8 observations) et par Heggie. En 1967 Tron fait, dans les Archives Françaises de Pédiatrie, une revue d'ensemble de la question.

Dans les pages qui précèdent nous pensons avoir montré avec quelle prudence et après quelles précautions le diagnostic de thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénital idiopathique doit être porté.

III

ETUDE SYNTHETIQUE DE LA THROMBOPENIE HYPOPLASTIQUE AMEGACARYOCYTAIRE CONGENITALE IDIOPATHIQUE

L'analyse de la littérature et de nos deux observations amène à préciser l'étiologie, les signes cliniques et biologiques de l'affection, son évolution, son pronostic ainsi que son traitement et son diagnostic.

A) FACTEURS ETIOLOGIQUES :

Deux caractéristiques de la maladie sont d'emblée à souligner : d'une part son début très précoce et, d'autre part, l'existence de cas familiaux.

a) L'âge du début de la maladie :

Les premiers signes de l'affection sont des manifestations hémorragiques qui surviennent, le plus souvent dès les premiers jours de la vie, ou un peu plus tard, exceptionnellement après 6 mois. Les symptômes les plus précoces apparaissent dans les délais suivants après la naissance :

- 0 à 15 jours dans 29 observations (cas 1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42)
- 15 jours à 1 mois dans 4 observations (cas 21, 25, 32, 33)
- 1 à 3 mois dans 6 observations (cas 3, 7, 10, 12, 20, 36)
- 3 à 6 mois dans 1 observation (cas 9)
- Après 6 mois dans 1 observation (cas 24).

b) Le caractère familial :

L'affection est souvent sporadique, frappant un seul membre d'une famille. Pourtant l'existence de cas familiaux est certaine.

Gross observe deux cas dans la même fratrie. Deux autres malades, le frère et la soeur, font l'objet de publications séparées, l'une signée par Bell et l'autre par Shaw. Il faut encore ajouter deux patients de Hugh-Jones ainsi que les jumeaux de sexe différent étudiés par Bernheim. Le malade de Chappell avait une soeur et un cousin atteints d'une aplasie bilatérale du radius mais sans désordres hématologiques. En dehors de cette dernière observation qui nous paraît limite, le nombre des cas familiaux s'élève à 10, en comprenant nos deux fillettes.

B) LES SIGNES CLINIQUES :

Le tableau clinique est dominé par les manifestations de la thrombopénie auxquelles peuvent s'associer diverses malformations congénitales. Malgré leur rareté nous insisterons pour terminer sur la survenue de troubles digestifs.

L'affection touche également les 2 sexes puisqu'on la rencontre chez 2 filles et 20 garçons. La prématurité n'est signalée que deux fois. Par ailleurs, on est frappé par le faible poids de naissance de nombreux malades : 8 pèsent moins de 2.500 grammes (cas 4, 14, 16, 21, 29, 30, 31, 37) et 7 entre 2.500 et 3.000 grammes (cas 10, 11, 12, 17, 22, 32 40).

a) Les manifestations de la thrombopénie :

La thrombopénie, dans la plupart des observations (34 sur 42), entraîne un purpura. Celui-ci est pétéchial et ecchymotique, diffus, cutané et muqueux, accompagné d'hémorragies viscérales.

Les hémorragies digestives sont les plus fréquentes : hématémèse dans 6 cas, melaena seul dans 10 cas, association des 2 dans 9 cas.

Plus rarement on signale une hématurie, dans 2 observations (13 et 16), des hémorragies vaginales (8, 22, 26), épistaxis (13, 27), des hémorragies

cérébrales (5, 12, 13, 39, 40) et des hématomes aux points de piqûre.

Les aires ganglionnaires superficielles ne sont pas augmentées. Le foie n'est que rarement hypertrophié (cas 3, 12, 18). La rate, cependant déborde quelquefois le rebord costal (cas 3, 6, 12, 16, 18, 32). Chez une des malades de Zetterström, elle atteint même l'ombilic, mais une hémolyse accompagne la splénomégalie.

b) Les malformations associées :

Elles représentent, par leur fréquence et par leurs localisations, un élément essentiel du tableau clinique.

1) L'absence de radius est la malformation à la fois la plus fréquente et la plus typique. Elle est bilatérale 27 fois (cas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42), et une seule fois unilatérale (25). Elle est donc présente dans 65% des cas, environ 2 cas sur 3.

Elle est la seule malformation 11 fois (cas 2, 3, 8, 12, 18, 22, 24, 32, 34, 41, 42).

2) D'autres malformations squelettiques lui sont associées dans 14 observations : luxation de la hanche (7, 37, 38), syndactylie (11), absence d'un doigt (1), orteils rudimentaires (17), absence unilatérale (20), bilatérale (21) de cubitus, spina bifida (21, 28), pieds bots (21), hypoplasie des pouces (23), absence du premier métacarpien (25), raccourcissement des phalanges moyennes (15, 36, 38, 40), phocomélie (39), raccourcissement des clavicules (40), de l'humérus (40) et du cubitus (15, 38, 40), anomalie des épiphyses tibiales (36).

3) L'absence de radius est accompagnée d'une cardiopathie congénitale dans 7 observations : communication interauriculaire et interventriculaire avec grosse artère pulmonaire et canal artériel (cas 1), dextrocardie (6), tétralogie de Fallot (5, 16, 33), coarctation de l'aorte (19), communication interauriculaire et canal artériel (40).

4) Plus rarement des malformations diverses sont signalées : une anomalie du thymus dans l'observation de Greenwald (1), une fissure palatine dans celle de Landolt (4) où le rein est lui aussi pathologique (rein en fer à cheval, ptosé), des oreilles bassement implantées, avec orteils rudimentaires et micrognathie dans une observation d'Emery (17), une hydronéphrose unilatérale (19), des malformations des organes génitaux externes et internes (absence du corps et du col de l'utérus) chez les malades de Chappell et de Beaudoing, des oreilles bassement implantées avec rétrognathisme dans celle de Caldera, un diverticule de Meckel (35), une hypoplasie des muscles de la ceinture scapulaire (36).

Ces malformations sont donc très variées, touchant le squelette, le coeur, la face, le rein, les organes génitaux externes ou internes, les muscles. Elles paraissent se grouper en différentes associations. Lorsque l'agénésie radiale est présente, elle est soit isolée (11 fois), soit associée à d'autres malformations qui touchent alors souvent le squelette, rarement les viscères. Par contre, lorsqu'il n'y a pas d'agénésie radiale, les malformations portent surtout sur le coeur (cas 1, 19), le rein (4).

5) Il n'y a aucune malformation dans 11 cas. C'est dans ce groupe que se situent les observations des 2 collatéraux de Hugh-Jones et des jumeaux de Bernheim.

6) Le développement psycho-moteur, lorsqu'il est possible de l'apprécier, est habituellement normal. Gross, cependant, signale que la malade qu'il a pu suivre jusqu'à l'âge de 19 ans, était retardée.

c) Les signes digestifs :

La description classique se limite à faire mention des hématémèses et du melaena. Cependant les vomissements non sanglants ou la diarrhée sont signalés dans un petit nombre d'observations (Gross n° 11, Emery : 17, Bernheim : 32, Schönenberg : 38, Caldera : 36, Beaudoing : 40, nos deux malades : 41, 42).

Dans la plupart des cas une cause patente explique les troubles digestifs, comme une hernie étranglée de Treitz, une gastro-entérite ou une malposition cardio-tubérositaire. Chez 4 malades seulement l'étiologie ne paraît pas si simple. Caldera indique que l'enfant traité par lui présentait de la diarrhée sans cause précise jusqu'à l'âge de 4 mois. Plus intéressant nous paraît une des malades de Bernheim, admise pour une déshydratation heureusement corrigée et qui meurt ensuite dans un syndrome hémorragique. Sur les coupes de pancréas, on note un "discret oedème du tissu interstitiel, beaucoup plus net sur un fragment où l'exsudation devient hémorragique". Chez notre deuxième malade, l'anatomopathologiste affirme l'existence d'une kystisation à minima par dilatation de certains acini et une fibrose interstitielle. En plus les villosités intestinales étaient aplaties et les cryptes remplies de mucus, comme on le voit dans la mucoviscidose.

Devant la rareté des documents anatomiques, nous avons cherché à retrouver chez les enfants qui ont survécu des signes de mucoviscidose. Aucun auteur ne signale d'épisodes broncho-pulmonaires ou de troubles digestifs au long cours. Une hypotrophie staturo-pondérale sans cause évidente n'est pas indiquée.

Actuellement il est difficile de conclure, mais il nous paraît souhaitable de faire dans l'avenir une étude systématique du pancréas.

C) LES SIGNES BIOLOGIQUES :

Le tableau hématologique de l'affection comporte essentiellement deux caractéristiques :

- la thrombopénie par amégacaryocytose
- l'hyperleucocytose avec myélémie, mais l'affection retentit aussi sur la lignée rouge.

a) la thrombopénie par amégacaryocytose :

Dans le sang périphérique, le nombre des plaquettes est très diminué, le plus souvent inférieur à 30.000 par mm^3, quelquefois même les plaquettes sont totalement absentes :

. taux de plaquettes égal à 0 : 5 cas (2, 6, 10, 16, 36)

. taux de plaquettes inférieur à 20.000 : 24 observations (cas 2, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 40, 41)

. taux de plaquettes inférieur à 50.000 : 8 dossiers (cas 5, 7, 19, 20, 21, 25, 39, 42)

. taux de plaquettes inférieur à 100.000 (cas 27).

Les étalements confirment la rareté des plaquettes.

La thrombopénie entraîne une série de troubles de l'hémostase : le temps de saignement est très allongé dans 19 observations, variant de 7 minutes à plus de 24 heures (Chappell), il est normal 5 fois, mais il n'a pas été indiqué dans toutes les observations. Les signes du lacet ou de la ventouse sont positifs dans tous les cas où ils ont été pratiqués. La coagulation sanguine se fait dans les délais habituels (le temps de coagulation est normal dans les 22 observations où il a été recherché) mais la carence plaquettaire entraîne une mauvaise consommation de la prothrombine. Le caillot obtenu est irrétractile.

La recherche de thrombo-anticorps, effectuée 11 fois (cas 13, 14, 15, 27, 29, 30, 34, 36, 40 et les 2 nôtres) a toujours été négative. Elle l'est aussi d'abord chez un malade de J. Bernard, puis se positive ensuite, après 3 ans d'évolution et de multiples transfusions. Il s'agit alors de thrombo-anticorps apparus, certainement, à la suite de transfusions.

La durée de vie des plaquettes, étudiée dans le cas de Caldera, est raccourcie, ce qui serait en faveur d'un "facteur plasmatique antiplaquettaire dont on ne peut, actuellement, expliquer la signification".

L'étude de la moelle osseuse permet de rattacher la thrombopénie à un déficit marqué de la lignée mégacaryocytaire. Sur les frottis médullaires, les mégacaryocytes sont absents dans la presque totalité des observations (cas 4, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 28, 30, 32, 36, 40, 42) ou extrêmement rares (cas 5, 7, 19, 24, 26, 33, 34, 37, 38, 39). Ils ont alors une morphologie

anormale : apparence immature avec noyau pycnotique, arrondi ou ovalaire, et cytoplasme pauvre en granulations. L'absence des mégacaryocytes est d'autant plus surprenante que, par ailleurs, la densité cellulaire de la moelle est normale ou même augmentée. L'examen anatomo-pathologique des fragments de moelle, obtenus à l'autopsie confirme l'atteinte mégacaryocytaire. Les plus souvent les mégacaryocytes sont très rares. Dans quelques cas ils sont en plus ou moins grand nombre mais ils sont altérés et immatures. Dans une des deux observations de Nilsson, le trouble paraît plus qualitatif que quantitatif. Le même auteur a observé, chez le même malade en cours d'évolution, certaines différences dans les degrés d'atteinte mégacaryocytaire.

b) L'hyperleucocytose avec myélémie :

A l'hypoplasie de la lignée mégacaryocytaire s'oppose une hyperplasie de la lignée granuleuse, ce qui surprend dans un syndrome cytopénique.

Dans le sang périphérique les chiffres de globules blancs sont le plus souvent élevés, quelquefois même très élevés :

- supérieurs à 100.000 dans 3 observations (131.000 - Bell, 141.000 - Rubin, 105.000 - Tönz)
- égaux ou supérieurs à 50.000 dans 4 cas (86.000 dans l'observation d'Emery, 50.000 dans une de celles de Zetterström, dans celle de Shaw et dans une des deux nôtres)
- égaux ou supérieurs à 20.000 dans 10 cas (6, 16, 19, 29, 34, 35, 36, 37, 40, 41)
- supérieurs à 10.000 dans 13 cas (1, 2, 4, 5, 14, 20, 24, 25, 28, 30, 31, 38, 39).

L'augmentation du nombre des leucocytes s'accompagne du passage de formes jeunes, granulocytaires, immatures (métamyélocytes, myélocytes, promyélocytes et même blastes) dans le sang périphérique, constituant une réaction leucémoïde. Rappelons ici que certaines observations ont été rapportées sous le nom de leucémie congénitale.

Cette réaction leucémoïde est présente chez 19 malades soit dans 45,2% des cas. Dans notre deuxième observation notamment ces cellules immatures, au nombre de 49 pour 100 globules blancs, se répartissent ainsi : blastes 2%, promyélocytes 10%, myélocytes neutrophiles 16%, métamyélocytes 21%. Il faut encore ajouter que la formule leucocytaire varie beaucoup au cours de l'évolution de la maladie

L'hyperleucocytose avec myélémie reflète à la fois l'état de la moelle osseuse et celui des différents organes qui sont le siège d'une hématopoïèse extra-médullaire.

La moelle osseuse, qui n'a pas toujours fait l'objet d'une étude complète est, le plus souvent, riche. Cette richesse est surtout le fait de l'hyperplasie de la lignée granuleuse. Cette hyperplasie marquée, trouvée chez 13 sujets (cas 1, 6, 16, 17, 18, 22, 23, 24, 33, 34, 39, 40, 42) n'est pourtant jamais de type leucémique. La lignée myéloïde est quelquefois normale : 9 observations (8, 13, 15, 19, 21, 25, 30, 32, 38), mais jamais diminuée.

Les foyers d'hématopoïèse extra-médullaire sont présents surtout dans le foie et la rate (observations de Bell, de Tönz, 2 des 3 malades de Bernheim, 1 des 2 patients de Guttfreund, le cas de Korn, celui de Beaudoing, notre deuxième enfant), mais on peut les trouver ailleurs. Tönz les a vus dans les ganglions, les reins, les poumons, le thymus, le pancréas, les testicules. On n'observe jamais, chez ces sujets, d'envahissement de type leucémique.

L'hyperplasie granulocytaire peut s'expliquer comme une réaction de compensation, à la suite des nombreuses spoliations sanguines et comme une réaction d'"entraînement" secondaire à l'hyperfonctionnement de la série rouge, pouvant déborder sur la lignée blanche (Bell).

Une surcharge ferrique, souvent importante (Bernheim), est quelquefois découverte à la nécropsie. Le rôle des transfusions a été invoqué mais il ne permet pas de tout expliquer. C'est ainsi qu'une hypersidérose importante était présente dans le foie et dans la rate du 3ème malade de Bernheim. Or elle "ne

trouve son explication, ni dans une thérapeutique martiale parentérale, ni dans un apport transfusionnel répété (une seule transfusion de 80 cm^3" (Bernheim). Une origine hémolytique paraît plus vraisemblable. Une hypersidérose existait également dans le foie et dans la rate de notre deuxième enfant.

c) L'anémie avec érythroblastose :

L'anémie est la conséquence de la spoliation sanguine marquée survenant dès les premiers jours de la vie, le plus souvent.

Dans le sang périphérique, réticulocytose élevée et même érythroblastose traduisent la régénération sanguine. L'érythroblastose est le plus souvent modérée (environ une dizaine d'éléments pour 100 globules blancs), exceptionnellement importante (58% chez une malade d'Emery). La réticulocytose, elle aussi est variable : 84‰ (210.000 réticulocytes par mm^3) chez une fillette de Gross, alors qu'un garçon, observé également par Gross fait, une semaine après son admission à l'hôpital, une crise réticulocytaire, amenant ses réticulocytes à 470‰ (plus d'un million par mm^3). Chez d'autres patients les chiffres sont normaux.

Dans la moelle l'activité de la lignée rouge est normale 7 fois (cas 8, 18, 23, 32, 34, 38, 42), diminuée chez 10 enfants (cas 1 , 15, 16, 17, 24, 25, 30, 33, 36, 40) ou augmentée chez 5 sujets (cas 14, 19, 21, 22, 39). Dans l'observation de J. Bernard, la moelle, normale au début, hormis l'absence de mégacaryocytes, évoluera vers l'aplasie totale. Les modifications de la lignée rouge sont évidemment largement tributaires des hémorragies et ne sont guère spécifiques.

Zetterström chez les 2 enfants qu'il a eu l'occasion d'explorer, et qui appartenaient à deux fratries différentes, a trouvé une microsphérocytose associée à la thrombopénie hypoplasique congénitale. Une coïncidence est évidemment possible. Mais un même trouble pourrait intervenir à la fois sur le métabolisme des globules rouges et sur celui de la lignée mégacaryocytaire. Les hypothèses de Zetterström, si elles n'ont pu être vérifiées par d'autres, n'en restent pas moins intéressantes et pourraient expliquer l'hypersidérose de ces enfants.

D) EVOLUTION, PRONOSTIC et TRAITEMENT :

La première constatation qui s'impose concerne la gravité de l'affection dans les premiers mois et nous faisons nôtre l'opinion de Bernheim qui écrit : "nos malades sont morts dans des délais très brefs et d'une manière si brutale que toute thérapeutique nous a paru inopérante. Cette même impression de très forte léthalité se dégage des observations recueillies".

Si le cap de la première année a été dépassé les survivants paraissent moins exposés aux complications hémorragiques gravissimes.

a) La mortalité précoce :

L'évolution a été rapidement mortelle dans 19 cas sur 42, soit dans 45,2% des cas. L'exitus est survenu 10 fois pendant le premier mois (cas 1, 5, 11, 17, 22, 29, 30, 31, 41, 42), 9 fois entre le 1er et le 9ème mois (cas 2, 4, 6, 12, 14, 16, 23, 32, 40).

La cause immédiate du décès, lorsqu'elle a pu être précisée, est le plus souvent, une hémorragie cérébro-méningée.

b) Le problème des survivants :

Les patients qui ne meurent pas rapidement, au cours des premiers mois, semblent aller vers une stabilisation plus ou moins marquée de leurs troubles cliniques et biologiques.

3 enfants (vus par Chappell et Fernandez) conservent des manifestations hémorragiques. J. Bernard déplore l'exitus, à 3 ans et 4 mois, de son malade dans un tableau d'aplasie globale.

Le tableau d'ensemble a permis de préciser l'âge des survivants au moment de la publication des observations mais, comme aucun auteur n'est revenu sur ce sujet dans une nouvelle communication, il est impossible de connaître actuellement le sort de ces malades.

Les signes biologiques peuvent se résumer ainsi : une normalisation du

sang périphérique et de la moelle survient chez deux malades seulement, celui de Stefanini qui a un taux normal de plaquettes à 1 an et celui de Hugh-Jones dont le nombre des thrombocytes est de 308.000 à 3 ans et demi.

Chez tous les autres malades il persiste soit une thrombopénie, soit une diminution du nombre des mégacaryocytes, soit comme dans l'observation d'Eisenstein une dissociation nucléo-cytoplasmique des mégacaryocytes, avec noyau immature. Par exemple une patiente de Gross, à 19 ans, a 180.000 plaquettes par mm^3, mais les mégacaryocytes restent rares dans sa moelle osseuse. Elle n'a plus aucune manifestation pathologique.

c) Eléments du pronostic :

Le début très précoce des manifestations cliniques est habituellement, mais non toujours, de mauvais pronostic. Ainsi une malade de Gross qui a eu des hémorragies sévères dès le 18ème jour de l'existence, reste en vie à l'âge de 19 ans.

L'association de malformations ne semble pas être un facteur aggravant : deux des malades de Bernheim par exemple, n'ayant aucune malformation, sont décédés très rapidement et très précocément, au 14ème et au 6ème jour de la vie.

d) Le traitement :

Les diverses thérapeutiques, comme il est de règle en matière de cytopénie hypoplastique n'entraînent guère l'enthousiasme.

Les mesures palliatives relèvent de l'urgence médicale. Les transfusions de sang total pratiquées avec le matériel ordinaire, si elles peuvent temporairement corriger les pertes secondaires aux hémorragies, n'ont pas beaucoup d'influence sur le trouble de l'hémostase. Par contre le sang manipulé en matériel siliconé et les suspensions de plaquettes recueillies et données elles aussi sur verrerie siliconée font remonter le taux des thrombocytes, malheureusement de façon transitoire, pendant 3 à 6 jours seulement (Bell, Stefanini). L'exsanguino-transfusion, utilisée une seule fois, n'a amélioré le malade de J. Bernard que pendant quelques jours.

Dans les formes prolongées, la corticothérapie, surtout la prednisone à la dose de 2 mg/kg/24 heures ou plus, utilisée pendant longtemps, ne permet pas une remontée significative des plaquettes mais exerce une influence heureuse sur le "facteur vasculaire". Trois malades ont été splénectomisés. La justification de cette intervention dans une affection caractérisée par une absence de formation ou de maturation des mégacaryocytes dans la moelle paraît actuellement des plus discutables. Reste l'hypothèse de la sécrétion par la rate d'un éventuel facteur inhibant ou détruisant les mégacaryocytes. Quoiqu'il en soit le résultat de l'opération semble bon chez la malade de Stefanini toujours en vie à l'âge de 1 an avec un taux normal de plaquettes. Par contre la splénectomie n'a pas empêché l'issue fatale dans les cas de Bell et d'Emery. Enfin "en raison des analogies avec le syndrome de Fanconi, on peut utiliser les androgènes, soit méthyl-testostérone, soit noréthandrolone. Il est difficile d'en apprécier les résultats" (Caldera).

E) DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL :

Lorsque chez un nouveau-né s'associent un purpura thrombopénique et une aplasie bilatérale du radius, le diagnostic ne soulève guère de difficultés. Encore faut-il compléter l'observation par l'étude de la moelle en plusieurs points du squelette pour vérifier, sur plusieurs frottis médullaires, l'absence ou la rareté des mégacaryocytes.

Lorsque les signes hémorragiques manquent à la naissance, la malformation des avant-bras peut être une anomalie isolée ou associée. Dans ce dernier cas plusieurs éventualités sont à considérer (Harris) :

- association à un bec de lièvre et une fente palatine
- dyschondrostéose
- syndrome d'Ollier
- la "déformation de Sprengel" avec surélévation congénitale de l'épaule
- dysplasie ventriculo-radiale avec défaut de septum ventriculaire
- Anémie de Fanconi dont les manifestations apparaîtront ultérieurement.

Lorsque les avant-bras sont indemnes et qu'apparaît un purpura thrombopénique dans les premiers jours de la vie, toutes les causes de thrombopénie néonatale doivent être envisagées. Plusieurs classifications de celles-ci ont été proposées : Hauser (1948)I, Stefanini (1955), Kaplan (1959), Denys (1965). La dernière en date (Alagille 1967) s'ordonne ainsi :

1) les thrombopénies néonatales - épiphénomènes où le syndrome déborde largement la pathologie plaquettaire. "Il s'agit habituellement d'infections maternelles, antérieurement connues ou non, et transmises par voie transplacentaire" (Alagille). La thrombopénie peut survenir au cours d'une hépatite néonatale (Alagille et Menache) avec signes digestifs et ictère, après une rubéole maternelle comme nous l'avons déjà précédemment signalé. L'hépatite herpétique du nouveau-né, la maladie généralisée des inclusions cytomégaliques dont les traits cliniques sont très proches de ceux de la maladie hémolytique par incompatibilité foeto-maternelle (Le Tan Vinh), la toxoplasmose congénitale (Couvreur), la syphilis congénitale entraînent régulièrement une thrombopénie. C'est également le cas d'autres foetopathies d'origine virale, des diverses septicémies néonatales et de la rarissime maladie polythrombosante du nouveau-né.

2) les thrombopénies néonatales liées à une affection hématologique. Le rare hémangiome du nourrisson avec thrombopénie a fait l'objet d'une étude d'ensemble de Lelong. Quelquefois l'incompatibilité sanguine foeto-maternelle se complique de purpura avec un déficit en plaquettes. Enfin des hémopathies malignes, la réticulose du nouveau-né (Sacrez) et la leucose congénitale (Bernhard) doivent être discutés. Le diagnostic différentiel entre cette dernière maladie et la thrombopénie hypoplastique congénitale idiopathique offre quelques difficultés au début. En effet il existe souvent une réaction leucémoïde dans la thrombopénie hypoplastique. D'autre part des malformations diverses (cou court, défaut de septum atrial et raccourcissement des deux humérus) sont rencontrées dans la leucose du nouveau-né. Un lien de parenté entre les deux affections a même été envisagé.

3) les thrombopénies néonatales toxiques. Elles doivent, comme le conseille

J. Bernard, être recherchées par une "enquête policière". Selon Alagille "toute chimiothérapie absorbée par la mère pendant les dernières semaines de la grossesse, peut être responsable d'une atteinte médullaire du foetus, sans avoir intéressé la propre lignée mégacaryocytaire de la mère. Des observations indiscutables ont pu être ainsi rapportées à l'absorption maternelle de quinine (Mauer et Devaw - Peshkin et Miller) ou de thiazides (Rodriguez)". Mais cette liste n'est pas exhaustive.

4) Les thrombopénies néonatales secondaires à une thrombopénie maternelle connue ou ignorée. Aussi est-il de bonne règle, après la découverte d'un déficit en plaquettes chez le nouveau-né, de faireune numération des thrombocytes chez la mère.

5) Les exceptionnelles thrombopénies immunologiques. Elles sont dues à une isoimmunisation antiplaquettaire spécifique difficile à prouver, par la mise en évidence d'anticorps antiplaquettaires (Moulinier).

6) les thrombopénies génotypiques dont les rapports sont quelquefois très étroits avec l'affection qui nous intéresse. C'est pourquoi ce problème sera envisagé au chapitre de la discussion.

Après ce large tour d'horizon, la thrombopénie hypoplastique amégacatyocytaire congénitale idiopathique nous paraît une affection autonome, quelquefois familiale, débutant le plus souvent dans les premiers jours de la vie et associant dans sa forme complète un purpura thrombopénique et une aplasie bilatérale du radius. La thérapeutique n'est que palliative, la mortalité élevée dans les premières semaines mais, passé ce cap dangereux, l'évolution ultérieure se révèle favorable.

IV

DISCUSSION

Comme nous l'avons montré dans le chapitre précédent, la thrombopénie hypoplastique congénitale idiopathique se caractérise par des manifestations hémorragiques graves et précoces, associées ou non à une aplasie du radius. Cinq points feront maintenant l'objet de notre discussion :

A) la place de cette affection dans le cadre des diverses thrombopénies génotypiques

B) l'existence de l'aplasie du radius en dehors de la maladie envisagée

C) le problème des hypoplasies médullaires portant sur les autres lignées sanguines

D) le problème des troubles digestifs associés qui touchent quatre observations

E) les hypothèses pathogéniques.

A) PLACE DE CETTE AFFECTION DANS LE CADRE DES DIVERSES THROMBOPENIES GENOTYPIQUES

a) La thrombopénie hypoplastique congénitale cyclique avec phocomélie :

A partir de cinq cas dont deux familiaux Dignan a isolé un syndrome caractérisé par :

- une thrombopénie cyclique avec manifestations hémorragiques, pétéchies et hémorragies intestinales, apparues dès la période néonatale chez 3 malades
- l'existence dans le sang, en dehors du déficit en plaquettes, d'une anémie avec réaction leucémoïde et splénomégalie. Ces manifestations sont également cycliques

- l'absence intermittente dans la moelle des mégacaryocytes alors qu'il existe une hyperplasie de la lignée blanche
- une phocomélie complète dans quatre cas. Le cinquième malade avait un humérus rudimentaire avec absence de radius et de cubitus. Les mains appendues aux épaules sont normales chez 4 patients, une syndactylie est signalée chez le cinquième. La phocomélie isolée, en dehors de l'intoxication à la thalidomide, est rapportée rarement dans la littérature puisque Frantz, en 1918, n'en dénombre que 44 cas.

Une autre observation publiée par Schretlen est venue s'ajouter récemment aux cinq cas de Dignan. Ce syndrome, dont le pronostic vital est bon et les troubles hématologiques cycliques, se sépare nettement de la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique qui est permanente. Il faut signaler cependant qu'une des malades dont nous avons rapporté l'observation (cas 30) présentait également une phocomélie.

Dans les années qui viennent, il sera peut-être possible de mieux préciser et peut-être de mieux comprendre les rapports entre les deux maladies.

b) Le syndrome de Wiskott - Aldrich :

En 1954, 17 ans après Wiskott, Aldrich individualise nettement un qui portera plus tard son nom. Seuls les garçons sont touchés et l'hérédité liée au sexe est prouvée à travers six générations de la même famille. Le purpura et les hémorragies viscérales dus à une thrombopénie surviennent précocément, à la naissance, dès les premiers jours ou au plus tard les premiers mois, et récidivent tout au long de l'évolution. Vers le 3ème mois, quelquefois plus tôt, s'y associent constamment des lésions cutanées décrites sous le nom d'"eczéma", de dermite eczématiforme", de "dermite séborrhéique", de "rash croûteux". "En réalité, si la surinfection des lésions est combattue et si l'évolution est suffisamment prolongée, il s'agit toujours d'un eczéma typique par son aspect, sa topographie et son évolution" (Alagille). Le syndrome est encore caractérisé par la susceptibilité particulière

de ces malades aux infections, dont le siège de prédilection est la gorge et les oreilles mais dont la liste est fort longue. Elles sont le plus souvent banales mais peuvent être graves. "Le substratum humoral de cette absence de comportement immunitaire est extrêmement variable. Dans la quasi totalité des cas, on ne met pas en évidence d'anomalie par l'électrophorèse et le taux des gammaglobulines est normal. Mais l'immunoélectrophorèse permet de constater parfois des anomalies des immunoglobulines, voire de véritables dysprotéinémies. L'absence ou l'insuffisance des iso-agglutinines naturelles de groupe est constamment mise en évidence. Mais elle n'est significative qu'à partir de l'âge de 2 mois". (Alagille).

Le syndrome évolue vers la mort en 3 ou 4 ans, dans un tableau d'hémorragies incoercibles ou d'infection grave. Une survie plus grande a été décrite dans de très rares cas (Chaptal) mais alors une hémopathie maligne ou un cancer viscéral (thymosarcome) entraîne l'exitus quelques années plus tard.

L'étiologie de la maladie reste mystérieuse. Le nombre des mégacaryocytes, dans la moelle osseuse, est normal, augmenté ou quelquefois diminué mais il n'y a "pas d'aplasie comme dans le purpura amégacaryocytaire avec malformations squelettiques (Germain)". La maturation des mégacaryocytes semble se faire normalement et on n'a pas mis en évidence d'anticorps antiplaquettaire. D'après Aldrich la thrombopénie serait une conséquence de l'infection.

Malgré la précocité des symptômes et l'existence d'une thrombopénie dans les deux maladies, le syndrome d'Aldrich se différencie nettement de la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique. Pourtant une troublante observation de Sansone donne à penser. Le petit garçon est vu à l'âge de 2 mois à cause d'un purpura récent. On note encore une obliquité mongoloïde des fentes palpébrales avec épicanthus, une hydrocèle communicante, une séborrhée du cuir chevelu et une vaste plaque erythémateuse suintante sur l'abdomen. De plus une formation kystique rétropéritonéale est découverte à la suite d'une laparotomie pratiquée pour splénectomie. La thrombopénie est intermittente, comme d'ailleurs l'amégacaryocytose. La leucocytose s'élève à 16.000 et 18.000 sans réaction leucémoïde et les globulines sont normales. Les poussées purpuriques et les infections

de localisation diverse se succèdent et l'exitus survient à 16 mois.

Si certains symptômes appartiennent au syndrome d'Aldrich, l'absence de mégacaryocytes et l'existence de malformations, différentes il est vrai de celles rencontrées dans la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique, tissent un lien avec cette seconde affection.

c) Les formes familiales de thrombopénie :

Bien que les observations ne soient pas encore très nombreuses, apparaissent déjà des discordances cliniques et évolutives et surtout un mode de transmission différent. Ainsi dans la famille décrite par Roberts l'affection se montre grave et l'auteur admet une hérédité autosomique récessive. Les parents sont sains, quatre enfants sur dix, trois filles et un garçon, sont aux prises avec un purpura récidivant et des hémorragies digestives, au plus tôt après 3 ans et demi d'existence. Le taux des plaquettes se situe entre 15.000 et 45.000. L'examen de la moelle, pratiqué chez deux malades seulement a montré chez l'un un aspect normal et chez l'autre une absence de mégacaryocytes. Les quatre patients décèdent à l'âge de 9 ans, 6 ans 1/2, 3 ans et demi et 4 ans et demi.

Le début tardif des hémorragies, l'absence de malformations, la présence de mégacaryocytes dans la moelle d'un enfant, nous éloignent de la symptomatologie habituelle de la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique.

La transmission récessive, vraisemblablement liée au sexe, n'est proposée que par Schaar et Vestermark. La moelle est normale et la splénectomie permet une remontée des thrombocytes.

Les observations où l'hérédité apparaît dominante sont plus nombreuses. Dans les publications de Witts, Quittner, Larrain, A a, Wooley, Quick, le purpura est souvent la seule manifestation de la diathèse hémorragique. Le taux des plaquettes est abaissé et les mégacaryocytes présents dans la moelle lorsqu'ils sont cherchés.

Plusieurs observations méritent plus qu'une simple mention. Bithell a la chance de suivre et d'authentifier une thrombopénie à travers quatre générations successives d'une même famille. Les mégacaryocytes sont normalement trouvés sur les frottis médullaires.

Seip décrit la "thrombopénie chronique hypoplastique" à la suite de 3 cas. La mère saigne facilement depuis toujours. Les plaquettes oscillent entre 50.000 et 130.000 et ont une survie normale de 10 jours. Les mégacaryocytes se trouvent en nombre suffisant dans la moelle mais la plupart ont un aspect immature. Parmi les 3 enfants, l'un est indemne, alors que les deux autres âgés de 9 et 4 ans ont du purpura et saignen facilement. De plus une absence bilatérale de la 12ème côte est signalée chez le plus jeune. Le taux des plaquettes varie entre 32.000 et 105.000 pour l'un et entre 12.000 et 112.000 pour l'autre. La moelle présente un aspect semblable à celui décrit chez la mère. Le traitement à la prednisone n'apporte aucune amélioration et la splénectomie n'a qu'un effet passager. Le décès d'un enfant est à déplorer dans des circonstances mal précisées. Le déficit d'un facteur plasmatique éliminé par les épreuves adéquates, l'auteur incrimine un trouble qualitatif des plaquettes et propose le terme de thrombopénie hypoplastique héréditaire.

Encore différente dans la symptomatologie et l'évolution apparaît l'affection décrite par Pielage. Dans une famille 4 enfants sur 10 présentent un ensemble malformatif évoquant l'arachnodactylie : microcéphalie, hypotrophie, hypotonie généralisée et hyperlaxité avec allongement des doigts et des orteils. Les malades n'ont ni purpura, ni hémorragies mais un taux de plaquettes variant entre 33.000 et 163.000 et les mégacaryocytes sont peu nombreux. L'exitus survient avant 2 ans.

A la lecture de ces diverses observations de thrombopénie familiale, des différences apparaissent avec l'affection qui nous occupe. Une plus grande variabilité dans les manifestations hémorragiques, le déficit plaquettaire souvent moins marqué, l'amégacaryocytose jamais signalée, la très grande rareté des malformations osseuses imposent de maintenir les distances avec la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique. Enfin il faut rappeler que

le caractère famililial de cette dernière n'apparaît que dans 26% des cas seulement.

B) L'EXISTENCE DE L'APLASIE DU RADIUS EN DEHORS DE LA MALADIE ENVISAGEE

La fréquence de l'aplasie du radius dans la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique nous a incité à rechercher les diverses situations en pathologie où se rencontre cette malformation. Dans le chapitre consacré au Diagnostic différentiel nous avons déjà énuméré divers syndromes où ce symptôme peut figurer. Il nous reste maintenant à envisager l'aplasie du radius dans son ensemble. Elle est signalée pour la première fois en 1733 par Petit qui la découvre à l'occasion de l'autopsie d'un nouveau-né. Sa fréquence est diversement recherchée et appréciée. Sur 5.000 nouveau-nés examinés par Bick aucun cas n'est retrouvé, par contre Frantz et O'Rahilly en comptent 6 dans une série de 300 malades admis dans une consultation d'orthopédie. Dans la statistique danoise de Birch-Jensen intéressant 4.024.000 personnes, sont signalées 9 hémimélies et 73 aplasies du radius. Pour le même auteur la fréquence de cette dernière malformation est faible, un cas sur 22.000 naissances. Dans la littérature Kato, en 1924 en recueille 253 observations. En 1959 Heikel en dénombre 180 de plus. Sur ces 433 cas, la thrombopénie n'est mentionnée que 4 fois. Ainsi l'aplasie du radius est déjà une malformation rare, mais son association avec un déficit des plaquettes beaucoup plus rare encore.

L'aplasie du radius est plus fréquente chez le garçon, elle se montre bilatérale et complète dans 45% des cas environ. Elle est souvent accompagnée d'autres anomalies osseuses, musculaires ou nerveuses des membres supérieurs. Elle peut aussi s'associer à des malfaçons squelettiques à distance ou plus rarement à des malformations viscérales comme la dysplasie ventriculo-radiale.

L'aplasie du radius apparaît souvent de façon sporadique mais il existe aussi des formes familiales (Blenke, Lowy, Birch-Jensen). La transmission autosomique dominante est nettement prouvée dans les observations de Bouvier (un père et 4 de ses enfants), Joachimsthal (une mère et 5 descendants des 2 sexes), Jone (une

mère et son enfant), Martmer (une mère et ses 2 enfants), Funston (une mère et sa fille), Dodson (un père et 4 enfants), Stiles (3 générations sont tarées), Margolis (un père, son fils, une petite-fille). Par contre l'hérédité récessive est proposée par Freire-Maia à propos d'une famille étudiée par lui.

De nombreuses théories ont été avancées pour essayer d'expliquer l'origine de cette malformation. Kümmel distingue les causes dynamiques ou endogènes et les causes mécaniques ou exogènes. Selon la théorie embryologique de Gegenbaur le membre supérieur est issu d'un segment principal et de 4 segments accessoires. Le segment principal donne naissance à l'humérus, au cubitus, aux os du carpe immédiatement sous-jacents et aux 3 phalanges du 5ème doigt. Le premier segment accessoire forme le radius, le scaphoïde, le trapèze, le premier métacarpien et les 2 phalanges du pouce. L'aplasie du radius serait due à l'agénésie de ce premier segment accessoire dès les premiers stades de l'embryon. Les causes sont encore ignorées mais les hypothèses multiples. Déjà Virchow dénonçait "la diathèse phlogistique". Des virus ou des toxiques ont été incriminés. Rappelons que l'intoxication à la thalidomide est capable d'entraîner, entre autres malformations, une aplasie du radius (Lenz). Une altération chromosomique fournit une explication commode des cas familiaux. Il reste à signaler pour mémoire la théorie mécanique qui invoque compression utérine et la théorie nerveuse avec l'hypothèse d'une malformation loco-régionale portant sur les os et la moelle cervicale.

Cette revue d'ensemble nous permet de montrer l'originalité de l'association aplasie du radius - thrombopénie qui mérite d'être conservée. Mais elle ne nous éclaire guère sur la pathogénie de l'anomalie osseuse.

C) LE PROBLEME DES HYPOPLASIES MEDULLAIRES PORTANT SUR LES AUTRES LIGNEES SANGUINES

Un certain degré d'interdépendance entre les diverses lignées sanguines nous oblige à envisager maintenant les diverses atteintes congénitales de la moelle osseuse en dehors de la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique.

a) l'anémie hypoplastique infantile:

Josephs en 1936, Diamond et Blackfan, en 1938, décrivent, chez le nourrisson et le jeune enfant une anémie par hypoplasie médullaire atteignant électivement la lignée erythroblastique. Des observations comparables ont été rapportées depuis, par différents auteurs, "nuançant les caractères de cette anémie mais lui conservant une autonomie admise par tous (Jeune et Germain)".

L'affection s'installe précocément chez le nourrisson, parfois dès les premiers jours de la vie. Son tableau clinique est dominé par la pâleur intense, contrastant avec la conservation de l'état général et de l'activité. Au début les organes hématopoïétiques ne sont pas intumescents. Il n'y a pas de phénomènes hémorragiques. Les signes hématologiques se résument à l'anémie normochrome et normocytaire, le taux des globules rouges étant souvent inférieur à 1.500.000 par mm^3. Un élément essentiel du tableau est la diminution considérable du taux des réticulocytes, signant l'absence de signes de régénération. Par contre, le nombre des leucocytes et celui des plaquettes sont généralement normaux, mais ils peuvent baisser, en cours d'évolution, par suite d'"hypersplénisme".

Sur les frottis médullaires, la lignée erythroblastique est totalement absente, ou diminuée, ou bloquée à un de ces stades de maturation. Ces divers aspects peuvent se rencontrer en des endroits différents de la moelle osseuse ou se succéder dans le temps. Dans la forme habituelle, les séries mégacaryocytaire et granulocytaire sont normalement représentées.

Le Professeur Sacrez et J.M. Lévy ont eu l'occasion de suivre une fillette atteinte d'anémie hypoplastique infantile et de malformations multiples : achondroplasie, lésions du système pileux (hypotrichose, trichoclasie, canitie), et des ongles (micronychie, avec striation transversale des ongles).

La physiopathologie de la maladie est inconnue. Un trouble du métabolisme du tryptophane a été incriminé. Des formes familiales de l'affection sont rapportées (Diamond, Burgert, J. Bernard). L'union consanguine des parents est parfois retrouvée (observation Strasbourgeoise), ce qui renforce l'opinion exprimée par Diamond avançant l'hypothèse d'une maladie récessive autosomique.

b) l'agranulocytose constitutionnelle :

Kostmann, en 1956, au terme d'une importante étude génétique et hématologique portant sur 14 cas observés dans le nord de la Suède, individualise l'agranulocytose infantile héréditaire.

La maladie débute précocément, dans les premières semaines de la vie (entre une et trois semaines dans 10 cas de Kostmann), par des infections sévères, surtout cutanées. L'agranulocytose sanguine est très marquée. Le taux des globules rouges et des plaquettes reste normal.

L'arrêt de maturation de la série granulocytaire au stade myélocytaire et promyélocytaire, avec noyaux atypiques, est observé lorsqu'on étudie la moelle osseuse.

L'évolution est péjorative, la mort survenant en quelques années.

La tare se transmet selon le mode récessif et la consanguinité des parents est quelquefois retrouvée.

Des cas sporadiques de l'affection ont été décrits depuis la publication de Kostmann.

Une autre variété de déficit granulocytaire a été décrite par J.Bernard sous la dénomination de neutropénie congénitale avec myélocytopénie et arrêt de la maturation granulocytaire au stade promyélocytaire. Les recherches d'anticorps antileucocytaires sont restées négatives. Le pronostic de cette affection est bien meilleur que celui de la maladie de Kostmann.

c) la pancytopénie constitutionnelle avec malformations (Anémie de Fanconi) :

Fanconi, en 1927, publie l'observation de trois frères où se trouvent associés

- une anémie perniciosiforme avec panmyélophtisie,
- une pigmentation particulière avec microcéphalie, un retard statural et génital.

Actuellement plus d'une centaine d'observations ont été rapportées et il est facile d'en tracer un tableau d'ensemble. La maladie, souvent familiale, débute entre 4 et 10 ans par des manifestations hémorragiques signant la thrombocytopénie. Puis, après un stade d'intégrité ou même d'hyperactivité médullaire les séries rouge et blanche sont touchées à leur tour par l'hypoplasie. L'hypotrophie staturo-pondérale et plus tard le retard pubertaire, la microcéphalie, le strabisme et la débilité sont souvent retrouvés. Les malformations associées intéressent essentiellement le squelette et le rein (absence de rein, rein en fer à cheval, ectopie rénale, hydronéphrose).

Dans une série de 40 cas Nilsson note l'aplasie ou l'hypoplasie des pouces (28 fois), du radius (10 fois) et du premier métacarpien (9 fois). Une pigmentation assez caractéristique faite de très petites taches achromiques parsemant ou bordant de grandes plages mélaniques apparaît dès le début des troubles hématologiques, quelquefois même avant.

Depuis la publication de Estren et Dameshek en 1947 concernant 8 malades appartenant à 2 familles atteintes de pancytopénie sans malformations, certains auteurs séparent "l'anémie hypoplastique familiale" de l'Anémie de Fanconi avec son cortège malformatif. Après quelques années d'évolution la mort survient dans un tableau d'hémorragies cataclysmiques. Un certain optimisme non partagé par tous les auteurs a suivi l'administration prolongée fortes doses d'androgènes.

Il nous paraît intéressant de comparer maintenant point par point l'Anémie de Fanconi et la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique.

1) Antécédents familiaux :

L'Anémie de Fanconi peut apparaître sporadiquement mais les 2/3 des observations revêtent un caractère familial. Les garçons sont touchés deux fois plus souvent que les filles. Les parents sont sains mais la consanguinité retrouvée dans un cas sur cinq. Dans certaines fratries la symptomatologie accuse suivant les patients de grandes variations. "Il n'est pas exceptionnel, écrit Boivin, que les frères

ou soeurs d'enfants atteints de la maladie de Fanconi au complet soient porteurs de malformations habituelles à la maladie, mais sans manifestations hémorragiques".

De même, à côté des pancytopénies authentiques on trouve des hypoplasies médullaires dissociées, beaucoup plus rarement des leucémies aiguës (Cowdell). La plupart des généticiens s'accordent sur la transmission autosomique récessive de la tare mais Imerslund affirme une hérédité dominante. Selon Althoff l'action néfaste du gène se ferait sentir entre le 25ème et le 34ème jour de la vie embryonnaire.

Dans la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique les cas sporadiques sont plus nombreux, le caractère familial n'est retrouvé que dans 11 observations sur 42. Les parents sont sains et non consanguins, les deux sexes sont atteints également. Seule l'hérédité récessive autosomique peut être admise.

2) Début des manifestations cliniques :

Classiquement l'opposition est évidente entre le début néonatal de la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique et celui plus tardif, après quelques années d'âge, de l'Anémie de Fanconi, mais il y a des exceptions à la règle.

Le cas le plus précoce d'Anémie de Fanconi a été rapporté par Baumann chez un enfant de 4 mois. Un début encore plus précoce est noté par Potter mais le nourrisson de 2 mois dont l'histoire est rapportée semble plus vraisemblablement atteint de thrombopénie hypoplastique congénitale. Par contre le malade de Lorenz à 18 mois, les malades de Jeune à 12 et 20 mois commencent une anémie de Fanconi indiscutable.

Lorsqu'on envisage la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique la règle du début néonatal n'est pas absolue puisque dans une observation de Gross et une de Nilsson la maladie ne s'est manifestée qu'à l'âge de 4 mois et de 2 ans. De plus, dans la forme habituelle, lorsque le cap des premières semaines est heureusement passé, une certaine stabilisation se dessine.

3) Malformations osseuses :

Elles sont nombreuses dans l'une et l'autre affection mais le symptôme le plus souvent cité est l'absence de radius dans la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique et l'anomalie des pouces dans l'Anémie de Fanconi. Cependant il est juste de reconnaître que l'aplasie du radius existe aussi dans cette dernière maladie, mais moins fréquemment.

) Données hématologiques :

Classiquement la lignée mégacaryocytaire est la seule touchée dans la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique alors que, dans l'Anémie de Fanconi, l'aplasie porte sur les 3 lignées médullaires. Cependant J. Bernard a constaté, chez son petit malade atteint de thrombopénie hypoplastique congénitale, une extension de l'aplasie aux lignées rouge et blanche de la moelle.

5) Etude des chromosomes :

Fanconi, en 1964, suggère l'hypothèse d'une translocation réciproque, non balancée, dans la maladie qui porte son nom.

La même année Schroeder, Anschutz et Knopp signalent les premiers une fragilité très nette des chromosomes chez deux frères atteints d'Anémie de Fa - coni. Cette constatation est confirmée par les travaux récents de Bloom, Schmid et Germain. Dans un pourcentage élevé de mitoses on observe des anomalies de structure d'un ou de plusieurs chromosomes, à type de lacune, de cassure chromatidienne ou chromosomique avec remaniements après cassure. Dans la plupart des cas étudiés existe un taux plus ou moins élevé d'anomalies de structure des chromosomes : 29 fois sur 32 cas. Cette fragilité chromosomique marquée n'est pas spécifique de l'Anémie de Fanconi, elle est observée avec la même fréquence dans d'autres affections, comme par exemple, le syndrome de Bloom.

La thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique n'a guère retenu jusqu'à maintenant l'attention des cytogénéticiens. Pourtant

l'aplasie du radius et la thrombopénie se rencontrent quelquefois dans le tableau de la trisomie 13-15 ou 16-18. Le malade de Méhes a une hypoplaquettose constante avec une trisomie 13 15. Dans la liste des symptômes présentés par 3 trisomies 16-18, Rabinowitz signale trois fois une aplasie du radius et deux fois un déficit plaquettaire. Dans l'affection qui fait l'objet de notre thèse, le caryotype n'a été déterminé que chez 3 malades (Caldera, Beaudoing, 2ème observation personnelle). Aucune aberration grossière n'a été mise en évidence mais il ne semble pas qu'une analyse fine ait été pratiquée. C'est pourtant dans cette voie qu'il faudrait s'engager à l'avenir.

A la fin de notre étude comparative entre l'Anémie de Fanconi et la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique l'autonomie de ces deux affections se dessine nettement malgré quelques points de rapprochement.

D) LE PROBLEME DES TROUBLES DIGESTIFS ASSOCIES

Chez nos deux malades, surtout chez la seconde, notre attention avait été attirée par l'existence d'une diarrhée non infectieuse rebelle aux thérapeutiques usuelles. La gravité et la rapidité de l'évolution ne nous permis de faire un bilan digestif complet, mais l'anatomie pathologique nous a révélé une atteinte pancréatique discrète du type de celle rencontrée dans la mucoviscidose. Deux autres observations seulement évoquent l'existence de troubles digestifs. La malade de Bernheim est admise pour une diarrhée avec déshydratation et à la nécropsie on trouve un oedème interstitiel du pancréas. Le patient de Caldera est tourmenté, dès les premiers jours de la vie, par des troubles digestifs avec plusieurs épisodes de déshydratation, si bien qu'à deux mois son poids n'atteint pas encore celui de la naissance. La situation s'est améliorée progressivement à partir de quatre mois et la survie du malade n'a pas permis de contrôle anatomique.

La coexistence de troubles digestifs et de désordres hématologiques a fait l'objet, en 1963, d'une publication de Shwachmann qui a donné son nom à ce

nouveau syndrome. Il nous paraît intéressant d'en tracer maintenant le tableau, en soulignant au passage les points de rapprochement éventuels avec la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique

a) Conditions étiologiques :

Le syndrome de Shwachmann ne semble pas une affection très rare puisqu'en 1968 Hoffmann en a rassemblé 58 cas. Le caractère familial apparaît dans 14 observations (Shwachmann, Burke, Möller, Launiala, Lumb, Hoffmann [illegible]s non publiés).

b) Symptômes digestifs :

Le début est précoce, à la période néonatale ou dans les premiers mois de la vie. La diarrhée chronique avec stéatorrhée n'est améliorée que par l'administration d'extraits pancréatiques. Le tubage duodénal révèle le déficit de toutes les sécrétions externes du pancréas, mais les fonctions endocrines sont respectées. L'étude anatomique montre une hypoplasie de l'organe avec une lipomatose au sein de laquelle sont dispersés des canaux pancréatiques entourés d'îlots de Langerhans et de très rares acini.

Dans la thrombopénie hypoplastique congénitale, le syndrome digestif n'est que rarement signalé et il n'a jamais pu être étudié complètement. Mais l'aspect histologique du pancréas est différent.

c) Données hématologiques :

Dans le syndrome de Shwachmann le sang périphérique est toujours modifié dans le sens d'une cytopénie qui intéresse les polynucléaires neutrophiles. A côté d'une neutropénie constante et intense, existe une anémie modérée et plus rarement une hypop[illegible]quettose, mais sans grandes manifestations hémorragiques. L'examen de la moelle osseuse montre un appauvrissement cellulaire portant surtout sur la lignée granuleuse. Par contre l'image hématologique de la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique est centrée sur le déficit très marqué en plaquettes et sur l'amégacaryocytose.

d) Susceptibilité aux infections :

Elle est signalée dans le syndrome de Shwachmann, elle n'est pas causée par une carence en immunoglobulines.

e) Retard staturo-pondéral :

Il est très fréquent dans le syndrome de Shwachmann ; on peut souvent améliorer le retard pondéral par des extraits pancréatiques.

Dans la thrombopénie hypoplastique congénitale, chez les sujets qui survivent et qui sont indemnes de malformations viscérales associées, il ne semble pas y avoir de retard staturo-pondéral, hormis chez un malade de Zetterström.

f) Les malformations associées :

Elles sont rares dans le syndrome de Shwachmann (deux fois une anomalie des orteils, une fois une malformation du pavillon de l'oreille) et contrastent avec la fréquence des malformations de la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique.

g) Evolution :

Lors de la publication du travail de Jeune rassemblant 22 observations, deux enfants seulement, atteints du Syndrome de Shwachmann, étaient décédés. La gravité de la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique n'est plus à souligner.

S'il était tentant d'établir un parallèle entre les deux affections, il est difficile de trouver beaucoup de points de rapprochement. A la constance de l'atteinte pancréatique et médullaire plus ou moins généralisée du Syndrome de Shwachmann s'oppose la rareté des troubles digestifs, la discrétion des lésions pancréatiques et le déficit localisé à la lignée plaquettaire de la thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale idiopathique.

E) LES HYPOTHESES PATHOGENIQUES

Avant d'exposer diverses hypothèses pathogéniques, un problème nosologique se pose. Faut-il maintenir dans le même cadre toutes les observations ou faut-il, comme le propose Caldera, à l'exemple de Estren et Dameshek dans l'Anémie de Fanconi, distinguer deux formes cliniques de thrombopénie hypoplastique congénitale idiopathique :

- la forme avec aplasie du radius
- la forme isolée.

A notre avis, cette division se justifie car le domaine de cette seconde forme risque de se rétrécir à l'avenir avec la découverte de nouveaux facteurs mégacaryocytotoxiques. C'est avec un processus analogue que l'agranulocytose primitive ou idiopathique de Schultz est en voie de disparition. Dans les pages qui suivent nous passerons en revue les essais d'explication de la thrombopénie comme ceux de l'aplasie du radius.

a) Théorie immunologique

Elle rend compte et permet d'expliquer nombre de purpuras thrombopéniques d'étiologie précise. Cette explication est-elle valable pour la forme hypoplasique congénitale ? Il ne le semble pas. En effet les recherches d'anticorps antiplaquettaires, lorsqu'elles ont été effectuées, se sont toujours montrées négatives chez la mère et l'enfant. Le seul résultat positif a été enregistré chez un malade de J. Bernard à la suite de nombreuses transfusions. Le conflit pourrait se situer dans la moelle. Il est actuellement possible de provoquer expérimentalement la formation d'anticorps antimégacaryocytaires mais aucun résultat dans le domaine clinique n'a encore été publié. Cette éventualité hypothétique, dans la thrombopénie hypoplastique congénitale idiopathique, paraît a priori assez improbable. Chez la malade de Gross, âgée de 19 ans, il faudrait alors admettre l'existence d'une intoxication chez la mère, puis chez l'enfant pendant de longues années.

b) Théorie immunitaire

Elle a été soutenue récemment par Jos dans un cas de purpura thrombopénique associé à une carence immunitaire. Cette hypothèse n'est pas compatible avec les études électrophorétiques et immunoélectrophorétiques réalisées chez plusieurs malades atteints de thrombopénie hypoplastique congénitale dont le capital en immunoglobulines est assuré.

c) Théorie de l'embryopathie toxique ou infectieuse (Bell, Emery, Zetterström, Tönz, Nilsson, Fernandez, Caldera, Wenstein, Schönenberg, Beaudoing)

La thrombopénie amégacaryocytaire et l'aplasie du radius peuvent être déterminées par une même cause car le développement des os de l'avant-bras commence entre la 6ème et la 8ème semaine de la vie embryonnaire et Frühling, le premier, a montré que la production de plaquettes débute à la même période. S'agit-il d'une cause toxique ? De nombreux médicaments sont réputés pour leur mégacaryocytotoxicité comme la mésantoïne, les antithyroïdiens, les thiosemicarbazones, d'autres, comme la thalidomide, provoquent entre autres malformations l'aplasie du radius. Mais, dans les enquêtes réalisées par les divers auteurs qui ont étudié la thrombopénie hypoplastique congénitale, il n'a pas été découvert d'intoxication maternelle. Est-ce un argument suffisant quand on connaît les difficultés de telles enquêtes véritablement policières ? L'hypothèse d'une agression virale a été également soulevée. Le virus de la rubéole par exemple peut être responsable d'une thrombopénie amégacaryocytaire et d'une aplasie radiale qui s'associent alors à d'autres graves malformations.

L'atteinte isolée du radius et des mégacaryocytes à une période de grande fragilité pour la plupart des tissus embryonnaires est étonnante si on admet une agression virale. S'agit-il alors d'un virus peu nocif ou ayant une affinité très particulière et très élective ? Ce n'est qu'une affirmation sans preuve.

Théorie génotypique (Bell, Emery, Zetterström, Tönz, Nilsson, Fernandez, Caldera, Beaudoing)

L'analyse des onze observations familiales de thrombopénie hypoplastique congénitale sur un total de 42 autorise à soutenir l'hypothèse d'une maladie héréditaire autosomique récessive non liée au sexe. Peuvent s'ajouter des arguments indirects comme l'existence d'autres thrombopénies génotypiques, la transmission héréditaire admise pour nombre d'aplasies isolées du radius, ainsi que pour l'Anémie de Fanconi. Dans la thrombopénie hypoplasique congénitale l'étude du caryotype faite trois fois seulement n'a pas montré d'aberrations chromosomiques grossières, mais les fines modifications décrites dans la maladie de Fanconi ne semblent pas avoir été spécialement recherchées. Dans l'optique d'une génopathie, il reste encore à préciser le mécanisme en cause. Le déficit d'une lignée sanguine et l'apparition d'une malformation osseuse supposent difficilement l'atteinte d'un seul gène. L'hypothèse de deux gènes situés sur des loci voisins permettrait de comprendre que, suivant l'étendue de la lésion, la thrombopénie soit associée ou non à l'absence du radius. Pour expliquer l'hypoplaquettose l'intervention d'un trouble enzymatique peut théoriquement se concevoir. Or chez les malades atteints d'Anémie de Fanconi, Schroeder et Lohr ont trouvé un déficit en hexokinase mais le manque d'un enzyme aussi indispensable à de nombreux processus métaboliques fondamentaux nous laisse quelque peu sceptique. Un dernier point reste à préciser, concernant la relation possible entre une atteinte pancréatique et le désordre hématologique de la thrombopénie hypoplastique congénitale, si d'autres observations venaient confirmer nos propres constatations. Dans le syndrome de Shwachmann on se perd en conjectures sur les liens qui unissent le déficit pancréatique et la cytopénie. Existe-t-il, comme le suggère Mozziconacci, un facteur hormonal pancréatique capable d'agir sur l'hématopoïèse ? Une même question ne peut-elle pas se poser pour la thrombopénie hypoplastique congénitale idiopathique ?

CONCLUSIONS

Deux observations familiales nous ont permis d'apporter notre contribution à l'étude de la thrombopénie hypoplastique congénitale idiopathique.

Le caractère familial est affirmé chez 11 malades sur 42. Le purpura et les hémorragies viscérales, surtout digestives, apparaissent dès la période néonatale. La thrombopénie avec amégacaryocytose et l'hyperleucocytose avec myélémie caractérisent le désordre hématologique. Souvent sont associées des malformations dont la plus fréquente est l'absence bilatérale du radius. Il nous a paru utile de distinguer nettement deux formes cliniques, l'une avec thrombopénie isolée, l'autre associée à l'aplasie du radius. La moitié des enfants meurent dans les premières semaines de la vie. Passé le cap difficile des premiers mois, une certaine stabilisation se dessine. Aucune thérapeutique ne paraît efficace en dehors de l'apport substitutif du sang ou des plaquettes dans les périodes critiques.

Nous avons cherché à tracer les limites de la thrombopénie congénitale idiopathique en dressant une liste complète des hypoplaquettes secondaires, insistant spécialement sur le rôle néfaste des toxiques et du virus de la rubéole chez la mère. Dans la discussion qui a suivi, la place de la maladie dans le cadre des diverses thrombopénies génotypiques et des hypoplasies médullaires portant sur les autres lignées sanguines, a été précisée. Pour la première fois dans cette affection, l'existence d'une atteinte pancréatique anatomique discrète mais cliniquement extériorisée a été mise en évidence.

Enfin les diverses hypothèses pathogéniques concernant la thrombopénie hypoplastique congénitale idiopathique sont évoquées sans qu'aucun argument décisif ne permette de dégager une conclusion définitive.

VU
Strasbourg, le 14 juin 1968
Le Président de Thèse
Signé : R. SACREZ

VU et APPROUVE
Strasbourg, le 14 juin 1968
LE DOYEN DE LA FACULTE
DE MEDECINE
Signé : J. CLAVERT

BIBLIOGRAPHIE

1. AKERREN, Y. - REINAND, T. : Thrombocytopenia in the newborn period.
Acta med. Scandinavica, suppl. 246 (1950), p. 281 - 288.

2. ALAGILLE, D. - MENACHE, D. : Les thrombopénies néonatales.
Sem. Hôp. Paris Ann. Pédiat., 34 (1958), p. 2167 - 2172.

3. ALAGILLE, D. : Thrombopénies du nouveau-né et du nourrisson.
Rev. Prat., 17 (1967), p. 483 - 490.

4. ALDRICH, R.A. - STEINBERG, A.G. - CAMPBELL, D.C. : Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea.
Pediatrics, 13 (1954), p. 133 - 139.

5. ALTHOFF, H. : Communication personnelle à TÖNZ, O.

6. ALTHOFF, H. - DEGENHARDT, K.H. : Kongenitale hypoplastische Thrombopenie mit Missbildungen.
Mschr. Kinderheilk., 105 (1957), p. 40.

7. ATA, M. - FISHER, O.D. - HOLMAN, C.A. : Inherited thrombocytopenia
Lancet, (1965), 1, p. 119 - 123.

8. AUZEPY, Ph. - BOIVIN, P. : Le purpura thrombocytopénique hypoplasique congénital.
Méd. infantile, 69 (1962), p. 611 - 613.

9. BALL, P. : Thrombocytopenia and purpura in patients receiving chlorothiazide and hydrochlorothiazide.
J.A.M.A., 173 (1960), p. 663 - 665.

10. BALMES, J. - IZARN, P. - BALMES, J.L. - NAVRATIL, F. - DAYAN, L. : Thrombocytopénies du nouveau-né.
Pédiatrie, 19 (1964), p. 465 - 471.

11. BAYRAKCI, C. - WALSH, J.R. : Amegakaryocytopenic thrombocytopenia and bilateral absence of the radii.
Postgrad. Med., 33, 1963, p. 401 - 405.

12. BEAUDOING, A. - BUTIN, L.P. - PONT, J. - HADJIAN, A.J. - BACHELOT, C. : Un cas de thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale avec malformations squelettiques et viscérales. Pédiatrie, 23 (1968), p. 111 - 116.

13. BELL, A.D. - MOLD, J.W. - OLIVER, R.A.M. - SHAW, S. : Study of transfused platelets in a case of congenital hypoplastic thrombocytopenia. Brit. Med. J., 2 (1956), p. 692 - 695.

14. BERGE, T. - BRUNNHAGE, F. - NILSSON, L.R. : Congenital hypoplastic thrombocytopenia in rubella embryopathy. Acta Paediat. (Stockholm) 52 (1963), p. 349 - 352.

15. BERNARD, J. - BOIVIN, P. - CAEN, J. : Les cytopénies hypoplastiques congénitales dissociées, Purpura thrombopénique congénital avec mégacaryocytopénie. Neutropénie congénitale. Sem. Hôp. Paris, 32 (1956), p. 1597 - 1601.

16. BERNHARD, W.G. - GORE, I. - KILBY, R.A. : Congenital leukemia. Blood, 6 (1951), p. 990 - 1001.

17. BERNHEIM, M. - MONNET, P. - GERMAIN, D. : La thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénitale. Pédiatrie, 18 (1963), p. 367 - 385.

18. BICK, E.M. : Congenital deformities of the musculoskeletal system noted in the newborn. Amer. J. Dis. Child., 100 (1960), p. 861 - 868.

19. BIRCH - JENSEN, A. : Congenital deformities of the upper extremities. 1 vol. Copenhagen, Munksgaard, 1949.

20. BITHELL, T.C. - DIDISHEIM, P. - CARTWRIGHT, [illegible].E. - WINTROBE, M.M.: Thrombocytopenia inherited as an autosomal dominant trait. Blood, 25 (1965), p. 231 - 239.

21. BLOOM, G.E. - WARNER, S. - GERALD, P.S. - DIAMOND, L.K. : Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia. New-Engl. J. Med., 274 (1966), p. 8 - 14.

22. BLOOM, G.E. - GERALD, P.S. - WARNER, S. - DIAMOND, L.K. : Chromosome E aberrations in constitutional aplastic anemia and their possible relation to other hematopoïetic disorders. J. Pediat., 67 (1965), p. 924.

23. BODIAN, M. - SHELDON, W. - LIGHTWOOD, R. : Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas.
Acta Paediat. (Stockholm), 53 (1964), p. 282 - 293.

24. BOIVIN, P. - BOUSSER, J. - ROBINEAUX, R. - PRINGUET, C. : Pancytopénie avec malformations multiples (syndrome de Fanconi). Présentation de 3 nouveaux cas et revue de la littérature.
Arch. Franç. Pédiat., 15 (1958), p. 1289 - 1321.

25. BOIVIN, P. : Pancytopénie avec malformations multiples, maladie de Fanconi.
Med. Infantile, 69 (1962), p. 591 - 597.

26. CALDERA, R. - LAMBERTZ, J. - BADOUAL, J. - PIZZO, P. - ROSSIER, A.: Thrombopénie amégacaryocytaire congénitale.
Med. Infantile, 72 (1965), p. 513 - 518.

27. CHAPPELL, B.S. : Transposition of external genitalia in a case with Fanconi type deformity.
J. Urol., 79 (1958), p. 115 - 118.

28. CHAPTAL, J. - ROYER, P. - JEAN, R. - ALAGILLE, D. - BONNET, H. - LAGARDE, E. - ROBINET, M. - RIEU, D. : Syndrome de Wiskott-Aldrich avec survie prolongée (9 ans). Evolution mortelle par thymosarcome.
Arch. Franç. Pédiat., 23 (1966), p. 907 - 920.

29. CLAASEN, S.A. : Gongenital thrombocytopenia with aplasia of the radii.
Nebraska Med. J., 49 (1964), p. 419 - 423.

30. CLEMENT, D.H. - DIAMOND, L.K. : Purpura in infants and children.
Amer. J. Dis. Child., 85 (1953), p. 259 - 278.

31. COCHRAN, W.D. - CORNFIELD-FRIEDBERG, D. : Congenital rubella and thrombocytopenia : report of two cases with initial and follow - up viral cultures.
Pediatrics, 36 (1965), p. 268 - 270.

32. COOPER, L.Z. - GREEN, R.H. - KRUGMAN, S. - GILES, J.P. - MIRICK, G.S. : Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero.
Amer. J. Dis. Child., 110 (1965), p. 416 - 427.

33. COUVREUR, J. : Etude de la toxoplasmose congénitale.
Thèse, Paris, n° 745, 1955, 233 p., Imp. Jeanne d'Arc, Gien.

34. COWDELL, R.H. - PHIZACKERLEY, P.J.R. - PYKE, D.A. : Constitutional anemia (Fanconi syndrom) and leukemia in two brothers.
Blood, 10 (1955), p. 788 - 801.

35. DAWSON, J.P. : Congenital pencytopenia associated with multiple congenital anomalies (Fanconi type).
Pediatrics, 15 (1955), p. 325 - 333.

36. DENYS, P. - DESCHAMPS, L. : Purpuras thrombopéniques néo-nataux.
Med. Infantile, 72 (1965), p. 473 - 482.

37. DIAMOND, L.R. -BLACKFAN, K.D. : Hypoplastic anemia.
Amer. J. Dis. Child, 56 (1938) p. 464 - 473.

38. DIGNAN, P. - MAUER, A.M. : Mechanisms of myeloid leukemoid reactions associated with skeletal abnormalities.
J. Pediat., 67 (1965), p. .

39. DIGNAN, P. - MAUER, A.M. : A new syndrome associating skeletal deformities and blood cell abnormalities.
J. Pediat., 67 (1965), p. 725.

40. DIGNAN, P. - MAUER, A.M. - FRANTZ, C. : Phocomelia with congenital hypoplastic thrombocytopenia and myeloid leukemoid reactions.
J. Pediat.,70 (1967), p. 561 - 573.

41. EISENSTEIN, E.M. : Congenital amegakaryocytic thrombocytopenic purpura.
Clin. Pediat., 5 (1966), p. 143 - 147.

42. EMERY, J.L. - GORDON, R.R. - RENDLE - SHORT, J. - VARADI, S. - WARRACK, A.J.N. : Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia with congenital deformities and a leukemoid blood picture in the newborn.
Blood, 12 (1957), p. 567 - 576.

43. FANCONI, G. : Familiäre infantile perniziöseartige Anämie (Perniziöses Blutbild und Konstitution).
Jahrb. Kinderh., 117 (1927), p. 257 - 280.

44. FANCONI, G. : Die Hypothese einer Chromosomentranslokation zur Erklärung der Genetik der familiären konstitutionellen Panmyelopathie Typus Fanconi.
Helv. Paed. Acta, 19 (1964), p. 29 - 33.

45. FERNANDES, D.F. - RIBEIRO, M.B. - LORENZI, T.F. - AMRA, M. : Purpura megacariocitopénica concomitante com malformaçoes congénitas.
Rev. Hosp. Clin. (S. Paulo), 18 (1963), p. 47 - 64.

46. FRANTZ, C.H. : Clinical aspects of phocomelia and related malformations. Proc. Soc. Intern. Chir. Orthop. Traumat. (Vienne) 1963, p. 409 - 437.

47. FRANTZ, C.H. - O'RAHILLY, R. : Congenital skeletal limb deficiencies. J. Bone Joint Surg., 43 - A (1961) p. 1202 - 1223.

48. FREIRE - MAIA, N. - QUELCE - SALGADO, A. - KOEHLER, R.A. : Hereditary bone aplasias and hypoplasias of the upper extremities. Acta Genet. (Basel), 9 (1959), p. 33 - 40.

49. FRUHLING, L. - ROGER, S. - JOBARD, P. : L'hématologie normale de l'embryon, du foetus et du nouveau-né humains. Le Sang, 20 (1949), p. 313 - 324.

50. FUNSTON, R.V. : The relation of congenital deformities of the hand to cervical ribs. J.A.M.A., 98 (1932), p. 697 - 700.

51. GAILLARD, L. - MOURIQUAND, Cl. - DELPHIN, D. - BRUGIERE, J. : Leucoses et réticuloses histio-monocytaires aiguës congénitales. Sem. Hôp. Paris, 37 (1961), p. 255 - 267.

52. GERMAIN, D. : Le syndrome d'Aldrich. Pédiatrie, 15 (1960), p. 603 - 605.

53. GERMAIN, D. - REQUIN, Ch. - ROBERT, J. - VIALA, J.J. - FREYCON, F. : Les anomalies chromosomiques dans l'anémie de Fanconi (A propos de 6 observations personnelles). Pédiatrie, 23 (1968), p. 153 - 167.

54. GESINK, M.H. - BRADFORD, H.A. : Thrombocytopenic purpura associated with chlorothiazide therapy. J.A.M.A., 172 (1960), p. 556 - 559.

55. GOLDSTEIN, S.L. : Congenital essential thrombocytopenic purpura : report of the condition in fraternal twins. Amer. J. Dis. Child., 73 (1947), p. 575 - 577.

56. GOODMAN, H.O. - REED, S.C. : Heredity of fibrosis of the pancreas. Amer. J. hum. Genet., 4 (1952), p. 59 - 71.

57. GREENWALD, H.M. - SHERMAN, I. : Congenital essential thrombocytopenia. Amer. J. Dis. Child., 38 (1929), p. 1245 - 1251.

53. GRENET, P. - BADOUAL, J. : Diagnostic des thrombopénies néo-natales. Gazette Méd. France, 72 (1965), p. 63 - 73.

59. GROSS, H. - GROH, C. - WEIPPL, G. : Kongenitale hypoplastische Thrombopenie mit Radiusaplasie. Ein Syndrom multipler Abartungen. Neue Oesterr. Ztschr. Kinderh., 1 (1957), p. 574 - 582.

60. GUGLER, E. - ROSSI, E. : Les maladies constitutionnelles des plaquettes, in 21ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française, Paris, Juillet 1967, L'Expansion, Paris, tome 2, p. 71 - 85.

61. GUTTFREUND, A. : Zwei Fälle von Morbus Werlhofi im Säuglingsalter. Mschr. Kinderheilk., 55 (1933), p. 436 - 448.

62. HARDISTY, R.M. - INGRAM, G.I.C. : Bleeding disorders, p. 207 - 226, 1 vol., Oxford, Blackwell, 1965.

63. HARRIS, L.C. - OSBORNE, W.P. : Congenital absence or hypoplasia of the radius with ventricular septal defect : ventriculo-radial dysplasia. J. Pediat. 68 (1966), p. 265 - 272.

64. HAUSER, F. : Über hereditäre und symptomatische congenitale thrombocytopenie. Ann. Paediat. (Basel), 171 (1948), p. 86 - 102.

65. HEGGIE, A.D. : Rubella current concepts in epidemiology and teratology. Pediat. Clin. N. Amer., 13 (1966), p. 251 - 266.

66. HEIKEL, H.V.A. : Aplasia and hypoplasia of the radius. Acta Orthopoedica Scandinavica suppl. 39, 1959, p. 5 - 155.

67. HOLMES, L.B. : Congenital heart disease and upper-extremity deformities : a report of two families. New-Engl. J. Med., 272 (1965), p. 437 - 443.

68. HOLT, M. - ORAM, S. : Familial heart disease with skeletal malformations. Brit. HeartJ., 22 (1960), p. 236 - 242.

69. HORSTMANN, D.M. - BANATVALA, J.E. - RIORDAN, J.T. - PAYNE, M.C. WHITTEMORE, R. - OPTON, E.M. - du V° FLOREY, Ch. : Maternal rubella and the rubella syndrome in infants. Amer. J. Dis. Child., 110 (1965), p. 408 - 415.

70. HUGH - JONES, K. - MANFIELD, P.A. - BREWER, H.F. : Congenital thrombocytopenic purpura. Arch. Dis. Chil[illegible], 35 (1960), p. 146 - 152.

71. JAFFE, M.O. - KIERLAND, R.R. : Purpura due to chlorothiazide.
J.A.M.A., 168 (1958), p. 2264 - 2265.

72. JEUNE, M. - GERMAIN, : Les cytopénies constitutionnelles hypoplastiques.
Rev. lyon. Méd., 8 (1959), p. 637 - 656.

73. JEUNE, M. - GERMAIN, D. : Les granulopénies et thrombocytopénies néonatales par hypoplasie médullaire.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 4 (1964), p. 146 - 154.

74. JEUNE, M. - HERMIER, M. - GERMAIN, D. - COLLOMBEL, C. - MATHIEU, M. - DUC, H. - PONSON, B. : L'insuffisance pancréatique externe avec insuffisance médullaire hématopoïétique chez le nourrisson et l'enfant. "Syndrome de Shwachman".
Pédiatrie, 22 (1967), p. 551 - 568.

75. JOS, J. - FREZAL, J. - FEINGOLD, J. - ROYER, P. : Purpura thrombopénique associé à une carence immunitaire. Communication à la Société Française de Pédiatrie, Séance du 21 mai 1968.

76. KAJII, T. - OIKAWA, K. - ITAKURA, K. - OHSAWA, T. : A probable 17 - 18 trisomy syndrome with phocomelia, exomphalos, and agenesis of hemidiaphragm.
Arch. Dis. Child., 39 (1964), p. 519 - 522.

77. KAPLAN, E. : Congenital et neonatal thrombocytopenic purpura A review.
J. Pediat., 54 (1959), p. 644 - 653.

78. KHO, L.K. - MARKUM, A.H. : Pure aplastic (amegacaryocytic) thrombocytopenic purpura.
Ann. Paediat. (Basel), 199 (1962), p. 353 - 365.

79. KORN, D. : Congenital hypoplastic thrombocytopenia.
Amer. J. Clin. Path., 37 (1962), p. 405 - 413.

80. KORONES, S.B. - AINGER, L.E. - MONIF, G.R.G. - ROANE, J. - SEVER, J.L. - FUSTE, F. : Congenital rubella syndrome new clinical aspects with recovery of virus from affected infants.
J. Pediat., 67 (1965), p. 166 - 181.

81. KRIVIT, W. - YUNIS, E. - WHITE, J.G. : Platelet survival studies in Aldrich syndrome.
Pediatrics, 37 (1966), p. 339 - 341.

82. KRUGMAN, S. : Rubella Symposium.
Amer. J. Dis. Child., 110 (1965), p. 345 - 476.

83. KUNZ, H.W. : Hypoplastic anemia with multiple congenital defects (Fanconi syndrome).
Pediatrics, 10 (1952), p. 286 - 292.

84. LANDOLT, R.F. : Kongenitale (neonatale) thrombopenien.
Helv. Paediat. Acta, 3 (1948), p. 3 - 16.

85. LARRAIN, C. - ETCHEVERRY, R. : Thrombopenia thrombopatica familiar.
Rev. Med. Chile, 90 (1962), p. 162.

86. LELONG, M. - ALAGILLE, D. - HABIB, E.C. - STEINER, A. : L'hémangiome géant du nourrisson avec thrombopénie.
Arch. franç. Pédiat., 21 (1964), p. 769 - 784.

87. LENZ, W. : Chemicals and malformations in man, in the Second International Congress on Congenital Malformations.
International Medical Congress, New-York, 1963, p. 263.

88. LE TAN VINH : La maladie des inclusions cytomégaliques.
Sem. Hôp. Paris, 33 (1957), p. 2932 - 2940.

89. LEWIS, K.B. - BRUCE, R.A. - BAUM, D. - MOTULSKY, A.G. : The upper limb-cardiovascular syndrome.
J.A.M.A., 193 (1965), p. 1080 - 1086.

90. LOHR, G.W. - WALLER, H.D. - ANSCHUTZ, F. - KNOPP, A. : Biochemische Defekte in den Blutzellen bei familiärer Panmyelopathie (Typ Fanconi).
Humangenetik (1965), 1, p. 383 - 387.

91. MAC-CONNELL, R.B. : The genetics of gastro-intestinal disorders, 1 vol. 282 p., Londres, Oxford University Press, 1966.

92. MAC-MURDO, R. : Thrombocytopenic purpura due to chlorothiazide.
Practitioner, 192 (1964), p. 403 - 404.

93. MARGOLIS, E. - HASSON, E. : Hereditary malformations of the upper extremities in three generations.
J. Hered., 46 (1956), p. 255 - 262.

94. MATOTH, Y. - MUNDEL, G. : Isolated Megakaryocytopenia.
Acta Haemat. (Basel), 12 (1954), p. 209 - 213.

95. MAUER, A.M. - DEVAUX, W. - LAHEY, ME. : Neonatal and maternal thrombocytopenic purpura due to quinine.
Pediatrics, 19 (1957), p. 84 - 87.

96. MEHES, K. - BATA, G. : Congenital thrombocytopenia in 13 - 15 trisomy. Lancet, (1965), 1, p. 1279.

97. MORRIS, M.B. : Thrombocytopenic purpura in newborn. Arch. Dis. Child., 29 (1954), p. 75 - 77.

98. MOULIN, Y. : Contribution à l'étude de l'anémie de Fanconi. Thèse, Lyon, n° 176, 1959, 135 p.

99. MOULINIER, J. : Les purpuras immunologiques du nouveau-né. Nouv. Rev. franç. d'Hémat., 4 (1964), p. 164 - 173.

100. MOZZICONACCI, P. - BOISSE, J. - GUY - GRAND, D. - GRISCELLI, C.: Hypoplasie du pancréas exocrine et troubles hématologiques, in Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1 vol., Flammarion, 1966, p. 121 - 130.

101. MUCKLOW, E.S. : Neonatal thrombocytopenia and thiazide drugs. Brit. Med. J., (1964), 1, p. 1636.

102. MYLLYLÄ, G. - PELKONEN, R. - IKKALA, E. - APAJALAHTI, J. : Hereditary thrombocytopenia. Report of three families. Scand. J. Hemat., 4 (1967), p. 441 - 452.

103. NELSON, W.E. : Textbook of pediatrics, 8 ed., p. 48, Philadelphia Saunders, 1964.

104. NILSSON, L.R. - LUNHOLM, G. : Congenital thrombocytopenia associated with aplasia of the radius. Acta Paediat. (Stockholm), 49 (1960), p. 291 - 296.

105. NILSSON, L.R. : Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities (Fanconi's anaemia). Acta paediat. (Stockholm), 49 (1960), p. 518 - 529.

106. O'RAHILLY, R. : Morphological patterns in limb deficiencies and duplications. Amer. J. Anat., 89 (1951), p. 135 - 187).

107. PEARSON, H.A. - SHULMAN, N.R. - OSKI, F.A. - EITZMAN, D.V. : Platelet survival in Wiskott-Aldrich Syndrome. J. Pediat., 68 (1966), p. 754 - 760.

108. PESHKIN, M.M. - MILLER, J.A. : Quinine and ergot allergy and thrombocytopenic purpura. J.A.M.A., 102 (1934), p. 1737 - 1740.

109. PIELAGE, J.H.W. : Eeen combinatie van arachnodactylie, microcefalie en thrombopenie bij een dystrofische zuigeling.
Maandschr. Kindergeneesk, 26 (1958), p. 59 - 63.

110. POTTER, E.L. : Pathology of the fetus and the newborn.
1 vol. 574 p., Chicago, The year book publishers Inc., 1953.

111. PRESCOTT, L.F. : Neonatal thrombocytopenia and thiazide drugs.
Brit. Med. J., (1964), 1, p. 1438.

112. QUICK, A.J. - HUSSEY, C.V. : Hereditary thrombopathic thrombocytopenia.
Am. J. Med.Sci. 245 (1963), p. 643.

113. QUITTNER, H. : Hereditary thrombocytopenia : a new disease entity in
Proc. VI Int. Soc. Hemat. New York, Grune et Stratton, p.901, 1956.

114. RABINOWITZ, J.G. - MOSELEY, J.E. - MITTY, H.A. - HIRSCHHORN,K.:
Trisomy 18, esophageal atresia, anomalies of the radius and congenital hypoplastic thrombocytopenia.
Radiology, 89 (1967), p. 488 - 491.

115. RAUSEN, A.R. - LONDON, R.D. - MIZRAHI, A. - COOPER, L.Z. :
Generalized bone changes and thrombocytopenic purpura in association with intra-uterine rubella.
Pediatrics, 36 (1965), p. 264 - 268.

116. RAUSEN, R. - RICHTER, P. - TALLAL, L. - COOPER, L.Z. : Hematologie effects of intrauterine rubella.
J.A.M.A., 199 (1967), p. 75 - 78.

117. ROBERTS, G.B.S. : Familial incidence of fibrocystic disease of the pancreas,
Ann. hum. Genet., 24 (1960), p. 127 - 135.

118. ROBERTS, M.H. - SMITH, M.H. : Thrombopenic purpura. Report of 4 cases in one family.
Amer. J. Dis. Child., 79 (1950), p. 820 - 825.

119. ROBSON, H.N. - WALKER, C.H.M. : Congenital and neonatal thrombocytopenic purpura.
Arch. Dis. Child., 26 (1951), p. 175 - 183.

120. RODRIGUEZ, S.U. - LEIKIN, S.L. - HILLER, M.C. : Neonatal thrombocytopenia associated with antepartum administration of thiazide drugs.
New Engl. J. Med., 270 (1964), p. 881 - 884.

121. RUBIN, S.L. : A case of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia with leukemoid blood picture and congenital deformities.
Arch. Pediat. 76 (1959), p. 251 - 252.

122. SACREZ, R. - FRUHLING, L. - NEUMANN, G. - CAHN, R. : Réticulohistiocytose maligne à forme cutanée et hématologique chez un nouveau-né.
Arch. Franç. Pédiat., 11 (1954), p. 141 - 150.

123. SACREZ R. - LEVY, J.M. - GODAR, G. - CASTANIER, J. : Anémie de Blackfan-Diamond associée à des malformations multiples.
Méd. Infantile, 7 (1965), p. 493 - 499.

124. SANSONE, G. : Purpora thrombopenica del lattante associata a malformazioni multiple ed a spiccata suscettibilita alle infezioni. Rapporti con la sindrome di Aldrich.
Minerva Paediat., 10 (1958), p. 677 - 684.

125. SCHARR, F.E. : Familial idiopathic thrombocytopenic purpura.
J. Pediat., 62 (1963), p. 546 - 551.

126. SCHMID, W. - SCHAERER, K. - BAUMANN, Th. - FANCONI, G. : Chromosomenbrüchigkeit beider familiären Panmyelopathie (Typus Fanconi).
Schweiz. med. Wschr., 95 (1965), p. 1461 - 1464.

127. SCHRETLEN, E. - HUSTINX, T. : Problemen rond een Patiënt met een Combinatie van Fokomelie en Thrombocytopenie.
Maandschr. kindergeneesk., 33 (1965), p. 411 - 427.

128. SCHROEDER, T.M. - ANSCHUTZ, F. - KNOPP, A. : Spontane Chromosomen Aberrationen bei familiärer Panmyelopathie.
Humangenetik (1964), 1, p. 194 - 196.

129. SCHWACHMAN, H. - DIAMOND, L.K. - OSKI, F.K. - KHAW, K.T. : The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction.
J. Pediat., 65 (1964), p. 645 - 663.

130. SEIP, M. : Hereditary hypoplastic thrombopenia.
Acta Paediat. (Stockholm), 52 (1963), p. 370 - 376.

131. SHAW, S. - OLIVER, R.A.M. : Congenital hypoplastic thrombocytopenia with skeletal deformities, in siblings.
Blood, 14 (1959), p. 374 - 377.

132. SMITH, R.J. : The radial club hand.
Bull. Hosp. Joint Dis., 25 (1964), p. 85 - 93.

133. SMITHELLS, R.W. - LECK, I. - : The incidence of limb and ear defects since the withdrawal of thalidomide.
Lancet (1963), 1, p. 1095 - 1097.

134. STADLER, H.E. - SCHMOYER, M.R. - WORLEY, J.P. : Neonatal amegakaryocytic thrombocytopenia.
Arch. Pediat., 76 (1959), p. 450 - 454.

135. STEFANINI, M. - MEDNICOFF, I. - PLITMAN, G. : Neonatal thrombocytopenia.
Int. Rec. Med. 167 (1954), p. 27 - 33.

136. STEFANINI, M. - DAMESHEK, W. : The hemorragic disorders.
2nd ed., 312 pp., New-York, Grune et Stratton, 1955.

137. STILES, K. - DOUGAN, P.A. : A pedigree of malformed upper extremities showing variable dominance.
J. Hered., 31 (1940), p. 65 -72.

138. TÖNZ, O. - KELLER, H. - COTTIER, H. : Beitrag zum Syndrom der kongenitalen Megakaryocytopenie mit Radiusaplasie.
Helv. Paediat. Acta, 15 (1960), p. 1 - 26.

139. TRIMBLE, G.X. : Neonatal thrombocytopenia and thiazide drugs.
Brit. Med. J. (1964), 2, p. 187.

140. TRON, Ph. : La rubéole congénitale. Etude clinique.
Arch. Franç. Péd., 24 (1967), p. 351 - 362.

141. VESLOT, J. - AUBERTIN, D. : Purpura néo-natal. A propos d'une observation de thrombopénie hypoplasique congénitale.
Le Nourrisson, 44 (1956), p. 211 - 234.

142. VESTERMARK, S. - VESTERMARK, S. : Familial sex-linked thrombocytopenia.
Acta Paediat. (Stockholm), 53 (1964), p. 365 - 370.

143. WISKOTT, A. : Familiärer angeborener Morbus Werlhofii.
Mschr. Kinderheilk. 68 (1937), p. 212 - 216.

144. WITTS, L.J. : The hereditary haemorrhagic diathesis.
Guy's Hosp. Rep., 82 (1932), p. 465.

145. WOOLEY, E.J.S. : Familial idiopathic thrombocytopenic purpura.
Brit. Med. J. (1956), 1, p. 440.

146. ZELLWEGER, H. - HUFF, D.S. - ABBO, G. : Phocomelia and trisomy E^1.
Acta genet. med. (Roma), 14 (1965), p. 164 - 173.

147. ZETTERSTRÖM, R. - STRINDBERG, B. : Sporadic congenital spherocytosis associated with congenital hypoplastic thrombocytopenia and malformations.
Acta Paediat. (Stockholm) 47 (1958), p. 14 - 25.

148. ZITSMANN, K. : Isolierte Megakaryophthise als Ursache einer "essentiellen" Thrombopenie.
Folia Haemat. (Leipzig), 56 (1936), p. 129 - 146.

149. ZWEYMÜLLER, E. - STUR, B. - HOLZNER, H. : Beobachtungen an einer konstitutionnellen infantilen Panmyelopathie (Fanconi-Anämie).
Helv. Paed. Acta, 13 (1958), p. 97 - 114.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
OBSERVATIONS	3
REVUE DE LA LITTERATURE	15
ETUDE SYNTHETIQUE	33
- Etiologie	33
- Signes cliniques	34
- Signes biologiques	37
- Evolution, pronostic et traitement	42
- Diagnostic	44
DISCUSSION	47
CONCLUSIONS	65
BIBLIOGRAPHIE	67